

FACULTE DE MEDECINE

PARIS-OUEST

ANNEE 1971

N° 57

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Gérard TE I S S I E R

Né le 24 FEVRIER 1939 à LATRONCHE (Isère)

Présentée et soutenue publiquement le :

ARTHOPATHIES HEMOPHILIQUES,

DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET INCIDENCES SUR LA READAPTATION

FONCTIONNELLE ET SOCIALE DES HEMOPHILES (revue de la littérature à propos de deux observations).

Président : M. BLANCHER, Professeur

**FACULTE DE MEDECINE
PARIS-ouest**

ANNEE 1971

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Gérard T E I S S I E R

Né le 24 FEVRIER 1939 à LATRONCHE (Isère)

Présentée et soutenue publiquement le :

ARTHOPATHIES HEMOPHILIQUES,

DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET INCIDENCES SUR LA READAPTATION

FONCTIONNELLE ET SOCIALE DES HEMOPHILES (revue de la littérature à propos de deux observations).

Président : M. BLANCHER, Professeur

FACULTE DE MEDICINE

PARIS-LOUEST

N°

ANNEE 1871

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDICINE



ANNEE 1871

PARIS-LOUEST

DOCTORAT EN MEDICINE

ANNEE 1871

PARIS-LOUEST

DOCTORAT EN MEDICINE

ANNEE 1871

PARIS-LOUEST

A la mémoire de mon Père,
trop tôt ravi à notre tendre affection.

A ma Mère,
à qui je dois tout.

A ma Femme,
dont le soutien moral et matériel me fut précieux.

A mon Fils,

A mon frère, à mes sœurs,

A mes beaux-parents,
en témoignage de mon affection.

A tous les miens,

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur G. BLANCHER,

qui m'a fait l'honneur de présider
cette thèse,
qu'il veuille trouver ici l'expression
de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur E. SEGUY,

qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse,
en témoignage de mon amitié.

A monsieur le Professeur J. SCHERER,

en souvenir de mes premières années
d'études,
qu'il trouve ici le témoignage de ma
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur A.D. NENNA,

qui a eu la gentillesse de m'accueillir
dans son service.

Pendant un an, il m'a fait part de son
savoir médical et m'a appris à connaître
et respecter l'homme malade.

Puisse-t-il accepter les remerciements que
j'ai le plaisir de lui devoir.

A

Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI,

Monsieur le Professeur G. BOUDIN,

Monsieur le Professeur Agrégé A. QUEVAUVILLIERS,

Madame le Docteur OLIVIER-MARTIN,

Madame le Docteur COHEN,

Monsieur le Docteur COURBON,

Monsieur le Docteur TOUBOUL,

Monsieur le Docteur CLOUP.

Qu'ils soient remerciés de l'enseignement
pratique qu'ils m'ont prodigué.

I	-	INTRODUCTION
II	-	PRESENTATION DE DEUX OBSERVATIONS
III	-	DIAGNOSTIC DE L'ARTHROPATHIE HEMOPHILIQUE
		. clinique
		. biologique
		. radiologique
IV	-	TRAITEMENT
		. prophylactique
		. d'une poussée aigue d'hémarthrose
		. des séquelles articulaires
V	-	READAPTATION SOCIALE DES HEMOPHILES
VI	-	DISCUSSION
VII	-	CONCLUSIONS
VIII	-	BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION

C'est à John C. OTTO (1803), qu'on attribue la première description détaillée d'une maladie caractérisée par une tendance aux hémorragies prolongées, affectant seulement les hommes, transmises par les femmes et à laquelle Johann L. SCHONLEIN appliqua le terme d'hémophilie au XVIII^e siècle.

Bien que l'historique de l'hémophilie remonte plusieurs siècles avant Jésus Christ, à la circonsion de nos lointains ancêtres et au Talmud de Babylone (II^e siècle avant J.C.) qui dispensait de la circonsion les familles dont deux enfants étaient morts d'hémorragies à la suite de ce rite, la connaissance des ostéo arthropathies, signalées par LEBERT (1837) et GRANDIDIER (1855) ne commence vraiment qu'avec l'article de KOENIG en 1892. Cet auteur à partir de l'observation de deux malades décédés d'hémorragies, trois et dix jours après intervention pour "tumeur blanche" du genou, précise la notion d'évolutivité de ces arthropathies hémophiliques en trois stades successifs : hémarthrose, réaction articulaire simple et arthrite déformante et ankylosante.

Depuis KOENIG, les descriptions de FREUD, de REINECKE et VOHLWILL sont venues préciser les lésions ; leur étude clinique a été reprise dans de nombreuses publications dont notamment celles très complètes de P.E. WEIL (1931) et J.C. CAFFEY (1936 ; 1940), sans parler des publications plus récentes sur lesquelles nous reviendrons ; M. LAMY (1942), J.C. RENIER (1956), R. BLOIS (1957), G. STIRIS (1958), D. ALAGILLE et coll. (1961) ont précisé les descriptions radiologiques. Les séquelles orthopédiques ont été très bien étudiées par JORDAN (1958).

Ainsi, les ostéo arthropathies hémophiliques sont à présent bien connues, mais n'en demeurent pas moins inintéressantes sur le plan pratique.

En effet, si les progrès thérapeutiques permettent des survies plus prolongées, si de ce fait le pronostic vital de l'hémophilie est bien meilleur qu'autrefois où seulement 20 % des jeunes hémophiles parvenaient à l'âge adulte, le pronostic fonctionnel basé sur les complications ostéo-articulaires, musculaires et nerveuses prend une importance croissante.

Avoir à soigner un jeune hémophile doit soulever chez chaque médecin d'importants problèmes de récupération médico-sociale en vue d'une prophylaxie de ces complications, qui ont une incidence très importante sur l'enseignement général et la professionnalisation de ces jeunes handicapés physiques intermittents exposés à un absentéisme plus ou moins fréquent et prolongé du fait des hémorragies et immobilisations éventuelles.

Les hémarthroses sont de loin les manifestations les plus fréquentes de l'hémophilie : selon une statistique de M. FAVRE-GILLY et E. SAINT-PAUL, faite au centre médico-scolaire de Montain, 93 % de leurs jeunes hémophiles, âgés de moins de quatorze ans, ont présenté au moins une fois une atteinte articulaire ; pour la plupart des auteurs, ce rapport est toujours au moins égal à 70 % (THOMAS, 78 % dans une statistique portant sur 98 hémophiles ; CROIZAT et coll. 72 % dans une statistique portant sur 230 hémophiles).

L'hémorragie articulaire se voit aussi bien dans l'hémophilie B (déficit en facteur IX ou Christmas factor) que dans l'hémophilie A (déficit en facteur VIII) ; est aussi fréquente dans les formes dites sporadiques que dans les formes familiales, mais serait beaucoup plus rare, même exceptionnelle (D. ALAGILLE) dans les formes atténuées (taux du facteur VIII ou IX compris entre I et IO %). Dans les formes sévères (taux du facteur VIII ou IX inférieur à I %), les hémarthroses sont la règle.

D'une façon générale, la première atteinte apparaît exceptionnellement avant l'âge de 2 ans, le plus souvent entre 2 et 5 ans ; elle est toujours déclenchée par un traumatisme, que celui-ci

soit direct le plus souvent, ou survienne à la suite d'une chute. Cette première hémarthrose peut se résorber sans séquelle, s'organiser ou être suivie à plus ou moins longue échéance de nouvelles poussées hémorragiques.

Les poussées d'hémarthrose se verraient plus volontiers au Printemps, et diminueraient de fréquence après la puberté.

Il est rare qu'une atteinte articulaire reste isolée : une articulation, une fois touchée, verra soit des rechutes précoces survenant quelques jours à quelques semaines après l'atteinte initiale, soit des récidives plus éloignées séparées par des mois ou des années ; ces nouvelles poussées successives peuvent survenir spontanément, sans qu'il soit possible de trouver un facteur déclenchant, prenant parfois l'aspect de poussées rhumatismales, sans qu'on puisse affirmer une nouvelle hémorragie dans l'articulation.

Quoiqu'il en soit, chaque nouvelle poussée s'accompagne d'une aggravation progressive de l'impotence fonctionnelle, évoluant vers une véritable arthropathie chronique.

Pour M. LAMY le déclenchement du processus ostéo-arthritique nécessite en général l'existence de réitérations locales à partir de la première hémarthrose ; rarement le début est subaigu d'emblée, se faisant presque d'une seule tenue.

Certaines articulations sont plus lourdement frappées que d'autres : par ordre de fréquence, ce sont pour l'ensemble des auteurs, les genoux les plus souvent atteints, puis viennent les chevilles et les coudes ; l'atteinte des hanches, des épaules, des poignets est plus rare, celle du rachis exceptionnelle.

	Statistiques de CROIZAT et coll. (230 hémophiles)	Statistiques de THOMAS (98 hémophiles)	Statistiques de FAVRE-GILLY et SAINT-PAUL (hémophiles de Montain)
Genoux	74 %	68 %	90 %
Chevilles	52 %	56 %	76 %
Coudes	47 %	53 %	58 %
Poignets	10 %	-	14 %
Epaules	9 %	-	13 %
Hanches	9 %	16 %	11 %

Si on fait le total des % dans chaque colonne, on voit que ce chiffre dépasse largement les 100 % ; cela s'explique par le fait que très fréquemment il existe une atteinte polyarticulaire.

Sur les conséquences de ces hémarthroses les descriptions anatomo-pathologiques sont très rares, hormis quelques constatations nécropsiques faites le plus souvent à un stade déjà très avancé de l'arthropathie ; aussi se réfère-t-on encore le plus souvent aux observations désormais classiques de KOENIG. Cependant grâce à M.C. SWANTON (1959) et plus récemment E. STORTI et coll. (1970) nous commençons à mieux connaître sur le plan anatomique l'évolution de ces arthropathies hémophiliques :

M.C. SWANTON, dans une étude portant sur 33 chiens hémophiles, décrit anatomiquement 4 stades principaux :

Stade I - C'est l'hémorragie synoviale avec épanchement sanguin intra-articulaire, élargissement des villosités synoviales, hémosidérose locale de non résorption et augmentation de la fibrose péri-articulaire avec infiltration lympho-plasmocytaire.

Stade 2 - caractérisé par la transformation fibreuse de la capsule articulaire et de la synoviale dont les franges ont tendance à adhérer aux plans osseux ; le tissu articulaire est riche en cellules macrophages contenant des pigments ferriques.

Stade 3 - à ce stade l'hyperplasie et la fibrose de la synoviale favorisent l'organisation in situ, des caillots et occasionnent le comblement des interlignes articulaires et l'érosion des surfaces articulaires.

Stade 4 - il correspond à l'arthropathie dégénérative et hypertrophique avec dégénérescence fibrillaire, érosion des cartilages qui sont déchiquetés, et formation d'ostéophytes.

Cette étude très intéressante de SWANTON, confirme les hypothèses avancées par JORDAN à partir des données radiologiques.

Les observations de E. STORTI et coll. à partir de 19 interventions de synovectomie chez des hémophiles sont certainement les premières descriptions anatomiques détaillées de l'arthropathie hémophilique, pratiquées "in vivo" ; elles englobent des variétés diverses d'altérations articulaires suivant le stade évolutif de la maladie.

STORTI et coll. subdivisent les couches de la face profonde de la cavité articulaire de dedans en dehors en couche superficielle, couche basale et couche fibreuse. Selon l'aspect de la couche superficielle (synoviale), ils distinguent trois types fondamentaux auxquels correspondent des lésions particulières du cartilage articulaire et des extrémités osseuses :

I - Type hypertrophique angiomateux :

La face interne de la synoviale est constellée de plexus veineux variqueux à paroi mince et extrêmement fragile dont la déchirure laisse sourdre un liquide semblable à de la confiture de mûres ; ces formations vasculaires sont variables d'aspect

(muriforme, globulaire, serpigineux) et de dimensions (de la taille d'un grain de mil à celle d'un grain de raisin) ; elles adhèrent à une couche de tissu conjonctif lâche très friable.

Le cartilage est aminci, fragile, dépourvu de son brillant nacré habituel mais indemne de toute lésion à ce stade.

Les extrémités osseuses sont pratiquement normales.

Sur le plan histologique, la synoviale très épaisse se présente comme un tissu vasculo-conjonctif en partie compact, en partie à villosités ; les villosités, très développées ont un axe central constitué essentiellement par de vastes lacunes vasculaires et une couche externe très épaisse constituée presque totalement par des fibrocytes et des histiocytes, disposés sur plusieurs couches avec dans le cytoplasme des histiocytes de nombreux pigments hémossidériques. Le conjonctif compact est lui-même très riche en lacunes vasculaires néoformées.

2 - Type hypertrophique pigmentaire :

La face interne de la synoviale présente les mêmes formations vasculaires que dans le type I mais celles-ci sont nettement réduites de volume, exsangues, de forme ovoïde prenant parfois un aspect filiforme, de teinte rouge brique allant même au brun sépia la couche basale à laquelle adhèrent ces formations est plus épaisse et plus solide que celle du type I, son adhérence à la couche fibreuse est plus tenace.

Le cartilage articulaire présente à ce stade de larges îlots de destruction cartilagineuse à contours irréguliers, constitués par du tissu spongieux.

Sur les extrémités osseuses le périoste est absent ou réduit à une couche mince et exsangue.

A l'histologie on retrouve le même aspect que dans le type I mais les histiocytes sont bourrés de pigments jaune-rouille.

3 - Type hypertrophique fibreux :

Les formations angiomateuses et pigmentaires de la couche superficielle ont disparu ; il persiste seulement quelques îlots jaunâtres parsemés de résidus pigmentaires de couleur brune.

La couche basale est identique sur le plan structural à la couche fibreuse sous-jacente allant même jusqu'à se confondre avec elle.

Le cartilage articulaire a presque totalement disparu, notamment aux points de charge ; l'os sous-jacent est plus compact et plus lisse que dans le type 2.

Sur le plan histologique il ne persiste guère qu'un tissu fibreux avec parfois quelques vaisseaux néo formés persistants dont la paroi présente une sclérose évidente.

D'après STORTI et coll., les caractéristiques micro-macroscopiques de la synoviale dans les types I et 2, expliquent le fait que des traumatismes de très faible entité suffisent à provoquer le saignement ; d'autre part ces auteurs pensent à la lumière de leurs premières déterminations que cette synoviale pathologique serait riche en activateurs tissulaires du plasminogène, ce qui aggraverait dans l'articulation intéressée l'équilibre hémostatique déjà compromis de l'hémophile ; la plasmine produite en excès aurait une action néfaste sur le cartilage ainsi que l'ont démontré in vitro LACK et ROGERS (Action of Plasmin on cartilage ; Nature n° 182, 1958).

Cette hypothèse sur le mécanisme de destruction du cartilage et du tissu spongieux articulaires apporte un élément nouveau dans la pathogénie des ostéo-arthropathies hémophiliques encore bien imprécise actuellement : on admet généralement que la synoviale est le point de départ de l'hémorragie dont la première cause déclenchante

est, nous l'avons constaté dans l'ensemble de la littérature, toujours traumatique ; cette hémorragie distend l'espace articulaire virtuel et ne cesse que lorsque l'hyperpression développée dans cet espace clos parvient à équilibrer la pression artériolaire ou capillaire ; cet équilibre entraîne une vaso-dilatation permanente des capillaires de la synoviale, l'hémarthrose entretenant une hyperhémie locale qui n'a guère tendance à régresser et persiste souvent plusieurs semaines ; ainsi se constituent progressivement les formations angiomateuses décrites par STORTI et coll. et qui expliquent par leur extrême fragilité que l'hémarthrose appelle l'hémarthrose.

L'hyperhémie locale provoque une accélération de la croissance osseuse et une maturation avancée des épiphyses qui s'hypertrophient globalement, ainsi qu'en témoignent les images radiologiques et les travaux de SWANTON chez les jeunes chiens hémophiles.

D'hémarthroses en hémarthroses la synoviale s'épaissit, s'hyperplasie provoquant au contact du cartilage articulaire des érosions multiples avec des zones de destruction centrale sous-jacente. Ce mécanisme est très discuté et l'origine des géodes osseuses épiphysaires (pseudo-kystes juxta articulaires) retrouvées à la radiologie fait l'objet d'explications diverses selon les auteurs :

- SVOBODA et MALY pensent que ces géodes seraient secondaires à l'épanchement articulaire qui provoquerait une érosion cartilagineuse et agirait sur l'os comme un véritable anévrysme ; nous remarquerons cependant que les hémarthroses expérimentales réalisées chez le lapin par injections sanguines intra-articulaires furent incapables de provoquer des lésions du cartilage.

- SWANTON pense également que ces géodes osseuses seraient secondaires à des changements dégénératifs précoces du cartilage articulaire et de l'os sous-chondral, lésions en rapport avec des atteintes de l'articulation plutôt qu'une atteinte consécutive à une hémorragie intra-osseuse.

- Pour VANDENDORP et coll., et BOURDON et coll., les géodes épiphysaires seraient dûes à une hémorragie intra-spongieuse avec nécrose osseuse et ouverture secondaire dans l'articulation ; cette hypothèse est appuyée par les données des images tomographiques qui permettent dans un certain nombre de cas de mettre en évidence le pertuis de communication.

Il est en fait fort possible que les 2 mécanismes soient en cause, toutefois l'hypothèse de SVOBODA et MALY combinée à celle de STORTI et coll., relative à l'action de la plasmine sur le cartilage nous semble davantage répondre à la réalité.

II - PRESENTATION DE DEUX OBSERVATIONS

Nous rapportons ci-après les observations de deux jeunes frères hospitalisés à plusieurs reprises pour épistaxis ou poussées hémarthrosiques chez deux hémophiles A connus.

De nationalité portugaise, nous les avons vu pour la première fois un mois après leur arrivée en France ; bien que l'interrogatoire fut difficile (personne ne parlant français dans la famille) nous avons eu toutefois la notion d'hospitalisations répétées au Portugal pour hémorragies ayant nécessité des transfusions. Ces enfants s'étant très vite adaptés à la langue française, nous avons pu préciser par la suite l'histoire de leur maladie ; nous n'avons pas retrouvé d'hémophiles parmi les ascendants maternels ; toutefois la mère aurait présenté une hémorragie de la délivrance à son premier accouchement (ayant deux enfants hémophiles, elle est de toute façon conductrice certaine).

Le père de son côté aurait présenté dans son enfance des épistaxis fréquents et abondants identiques paraît-il à ceux de Manuel, mais jamais d'hémorragies musculaires ou articulaires.

Parmi les six enfants de cette famille :

- I - Manuel, 16 ans, hémophile (Obs. n° 1)
- 2 - Rodrigo, 12 ans, hémophile (Obs. n° 2)
- 3 - Antonio, 8 ans, hémophile ? aurait été hospitalisé pour "hématome" cervical.
- 4 - Maria-José, 5 ans
- 5 - Anna-Gloria, 3 ans
- 6 - fille 1 an

Nous nous proposons ultérieurement de retrouver cette famille d'hémophiles, actuellement perdue de vue, afin de pratiquer un bilan d'hémostase pour le père, la mère et chacun des frères et soeurs de nos deux malades. Le père est-il porteur d'une hémophilie

fruste ou modérée ? En ce cas la mère étant conductrice, chacune des trois filles serait aussi conductrice.

OBS. N° I.- RIB.... Manuel (né le 11 septembre 1955)

Hémophile A sévère

Taux du facteur VIII inférieur à 1 p.100 ;

Recherche d'anticoagulants circulants négative ;

Test de tolérance à l'héparine franchement perturbé :

1er tube - témoin 4mn30, Manuel 14mn

2ème tube - témoin 9mn30, Manuel 28mn

Temps de Howel allongé (2 fois 1/2 le temps du témoin)

Consommation de prothrombine à la 6è heure : 12 sec.

Prothrombine résiduelle 50.% (N = 5%)

Test de Biggs et Douglas normal (en fait le test sérique seul a été pratiqué par le laboratoire alors que dans l'hémophilie A c'est le test plasmatique qui est perturbé).

Le syndrome hémorragique a débuté à l'âge de 1 an par un épistaxis abondant, puis Manuel a été hospitalisé à Amarante (Portugal) à l'âge de 2 ans pour hématome de la cuisse gauche et paralysie secondaire de la jambe gauche.

Nombreux épisodes hémorragiques ensuite (épistaxis hémorragies musculaires, hémarthroses) ayant nécessité hospitalisations et transfusions sanguines.

Première hospitalisation dans le service le 22 décembre 1969 pour épistaxis abondant traité par mèche de Spongol imbibée de thrombase et Acide epsilon aminocaproïque (Hémocaprol) per os à raison de 16g par jour pendant 4 jours.

- . enfant de 14 ans pesant 38 Kg pour 1,48m
- . n'a eu aucune vaccination
- . découverte d'une réaction tuberculinique positive sans notion de B.C.G. (mise en route d'un traitement antituberculeux comme

s'il s'agissait d'une primo infection). Radiographie pulmonaire normale.

Etat général satisfaisant, pas d'adénopathie

Vitesse de sédimentation normale

Examen neurologique normal à l'exception d'une abolition du réflexe rotulien gauche.

Bilan articulaire :

- arthropathie du genou gauche secondaire à de nombreuses hémarthroses dont la première remonte à 3 ans environ, avec amyotrophie importante du quadriceps et du mollet gauches ; le genou est en flessum irréductible :

Extension maximum en passif -90°

Flexion maximum en passif 125°

Les radiographies de ce genou montrent l'aspect typique d'une arthropathie hémophilique au stade III, avec subluxation postérieure du plateau tibial.



RIB.... Manuel.- genou G, face : arthropathie hémophilique, stade 3.-

- Hypertrophie globale des épiphyses fémorale inférieure et tibiale supérieure.
- Ostéoporose diffuse de ces épiphyses.
- Pincement de l'interligne articulaire qui a pratiquement disparu.
- Nombreuses petites géodes juxta articulaires et épiphysaires avec encoches et irrégularités du cartilage.
- Opacité lamellaire en bande de la synoviale.
- Déformation de l'article avec rotule subluxée en dehors.



RIB.... Manuel.- genou G, profil : arthropathie hémophilique, stade 3.-

- Flessum marqué
- Subluxation postérieure du plateau tibial
- Irrégularité de la rotule qui présente un aspect moucheté avec effacement discret de son pôle inférieur.

- le genou droit est normal cliniquement et radiologiquement.

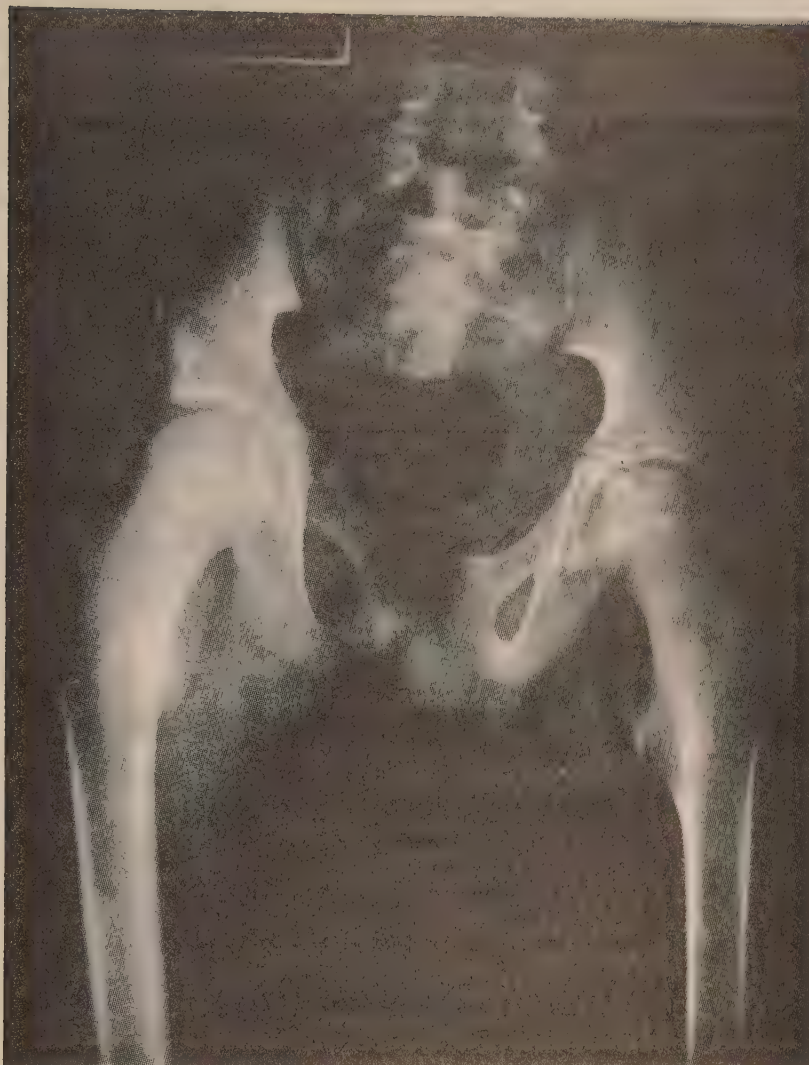
- la hanche droite est normale cliniquement et radiologiquement.

- la hanche gauche est le siège d'une arthropathie chronique :

il existe une limitation discrète de la flexion ($F=110$),
nette de l'extension ($E=-20$),

la cuisse est en flexion, adduction et rotation externe

La radiographie montre des images d'ostéochondrite
disséquante évoquant la maladie de KOENIG :



RIB.... Manuel, bassin face : arthropathie de la hanche gauche à type d'ostéochondrite disséquante.

- petite zone de destruction, en cuvette, de la tête fémorale à sa partie supéro-interne.
- présence d'un petit séquestre intra articulaire au niveau du pôle supérieur.
- ostéoporose diffuse de l'extrémité supérieure du fémur et du pourtour cotyloïdien.
- pincement discret de l'interligne articulaire au niveau du pôle supérieur.
- coxa valga.

- la cheville gauche présente une limitation douloureuse des mouvements, sans signes radiologiques.

- la cheville droite est normale cliniquement, et radiologiquement.

- aux membres supérieurs, l'examen clinique et radiologique est normal pour les épaules, le coude droit et les poignets.

- le coude gauche présente un flexum irréductible mais peu important, une limitation de la flexion et de l'extension ($F=110^{\circ}$; $E=-20^{\circ}$), une diminution de la force musculaire pour les extenseurs.

Radiologiquement : images d'un stade 3 débutant :



RIB.... Manuel.- coude gauche - arthropathie hémophilique, stade 3

- densification discrète des tissus mous péri articulaires
- stries scalaires métaphysaires
- élargissement des épiphyses radiale et humérale
- pincement articulaire discret
- irrégularité des surfaces articulaires
- petite géode olécrânienne avec présence d'un séquestre.

L'examen du rachis, clinique et radiologique, révèle une scoliose dorso-lombaire très vraisemblablement engendrée par l'attitude vicieuse consécutive à l'atteinte de la hanche et du genou gauches.

Devant l'échec de la rééducation du genou gauche, ankylosé en flessum irréductible, Manuel est hospitalisé en mars 1970 dans le service du Professeur ALAGILLE pour élongation chirurgicale des tendons rétractés des ischio-jambiers et biceps cruraux avec capsulotomie postérieure. Le gain de cette intervention sur l'extension est pratiquement nul en raison d'une rétraction importante des branches du sciatique ; la ténotomie des ischio-jambiers a permis de réduire le flessum d'origine musculo-tendineuse faisant ainsi gagner 5 à 10° d'extension, ce qui est loin d'être satisfaisant. La meilleure solution orthopédique est pour le Docteur QUENEAU une ostéotomie avec arthrodèse, qui sera pratiquée à la fin de la croissance (les cartilages de conjugaison ne sont pas encore soudés).

Outre les hospitalisations pour rééducation en attendant un placement dans un centre médico-scolaire spécialisé, Manuel a été hospitalisé 5 fois en 10 mois, dont 4 fois pour épistaxis et 1 fois pour hémarthrose du coude gauche. Une seule fois une transfusion sanguine a été nécessaire à la 3ème hospitalisation pour épistaxis ; au cours de cette hospitalisation, Manuel a présenté les oreillons avec orchite unilatérale gauche.

Le 28 mars 1971, hémarthrose de la cheville gauche, Manuel entre à l'établissement d'OSSEJA le 31 mars 1971 ; il présente au début de son séjour dans cet établissement, une hémarthrose de la cheville droite avec 8 jours plus tard une récurrence très douloureuse de la même articulation, ayant nécessité l'injection de cryoprécipité (l'enfant était sous cortancyl et Péniciline depuis le 28 mars, date de l'hémarthrose de la cheville gauche).

L'ostéotomie correctrice du genou gauche devait être pratiqué pendant les vacances scolaires 1971 (juillet-août).

OBS. N° 2.- RIB.... Rodrigo.- (né le 29 mai 1959)

Hémophilie A sévère.

Taux du facteur VIII inférieur à I p. 100.

Recherche d'anticoagulants circulants négative.

Test de tolérance à l'héparine très perturbé :

1er tube : témoin 4mn30, Rodrigo 22mn

2ème tube : témoin 9mn30, Rodrigo 47mn..

Temps de Howel allongé (6 fois le temps du témoin).

Consommation de prothrombine à la 6ème heure : 12 sec.

Prothrombine résiduelle 58 %

Test de BIGGS et DOUGLAS normal (seul le test sérique a été pratiqué par le laboratoire).

Les premières manifestations hémorragiques ont commencé à l'âge de 2 ans, sous la forme d'épistaxis.

A l'âge de 4 ans, nombreux épistaxis ayant nécessité de multiples transfusions, et premières poussées hémarthrosiques du genou droit et du coude gauche.

Entre 4 et 10 ans, quelques épistaxis et hémarthroses, mais aucune transfusion n'a été nécessaire ; les épistaxis sont moins abondants et cèdent plus facilement que ceux du frère aîné.

Première hospitalisation dans le service le 22 décembre 1969 pour hémarthrose du poignet droit, du coude gauche et de la cheville gauche traitées par immobilisations en attelles plâtrées, glaçage des articulations atteintes, Prednisone (cortancyl) 1mg/Kg/jour, acide épsilon aminocaproïque (Hémocaprol) per os 16g/jour.

- . enfant de 10 ans pesant 24 Kg pour 1,29m

- . n'a eu aucune vaccination

- . excepté l'examen des articulations, l'examen clinique est normal.

- . examen articulaire :

- hémarthrose du poignet droit, du coude gauche et de la cheville gauche.

- Séquelle d'hémarthrose ancienne au niveau du genou droit,

. Bilan articulaire fait 3 mois plus tard en dehors des poussées hémarthrosiques :

- aux membres supérieurs, il n'y a aucune séquelle clinique ni radiologique au niveau des épaules et des poignets.

- le coude droit présente un flessum de 10° , un valgus de 25° , une limitation modérée de la flexion extension ($F=130^{\circ}$, $E=-10^{\circ}$).

La radiologie est en faveur d'une arthropathie hémophilique stade II.

- le coude gauche est le siège de séquelles plus importantes autant cliniques que radiologiques :

Flessum irréductible de 40° , limitation importante de la flexion, de l'extension et de la pronation ($F=120^{\circ}$, $E=-40^{\circ}$, $P=110^{\circ}$, $S=50^{\circ}$).

Sur les clichés radiologiques, images d'arthropathie hémophilique, stade 3.

RIB.... Rodrigo.- coudes face.-

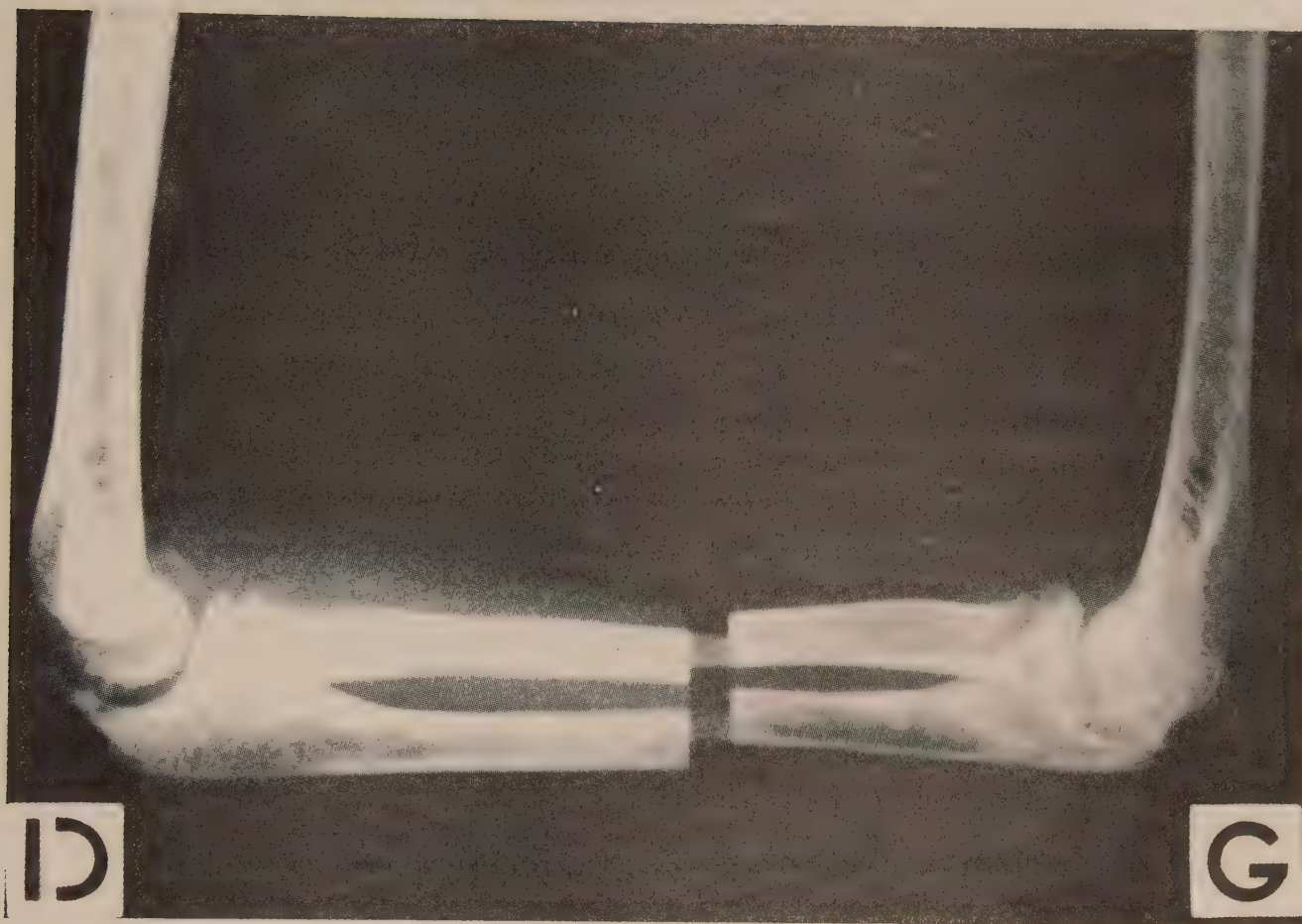
A droite : arthropathie hémophilique stade 2 :

- ostéoporose avec aspect grillagé des épiphyses,
- stries scalaires métaphysaires transversales,
- pincement de l'interligne au niveau de l'articulation huméro-cubitale,
- densification des tissus mous périarticulaires,
- élargissement transversal de l'épiphyses humérale,
- aspect festonné des surfaces articulaires.

A gauche : arthropathie hémophilique stade 3 :

Les mêmes signes se retrouvent avec cependant en plus :

- présence de géodes au niveau des épiphyses humérale et cubitale,
- pincement total de l'interligne articulaire,
- ossification plus avancée.



RIB.... Rodrigo.- coudes profil.-

- . Pincement de l'interligne articulaire plus important à gauche,
- . Epaississement important de la capsule des 2 côtés avec nombreuses calcifications,
- . Géodes épiphysaires au niveau de l'humérus gauche.

Aux membres inférieurs, l'examen des articulations ne montre aucune séquelle clinique ni radiologique au niveau de la hanche droite, des chevilles droite et gauche, et du genou gauche.

- la hanche gauche est pratiquement normale cliniquement, mais on découvre sur les clichés radiologiques une coxavalga avec angle cervico-diaphysaire égal à 155° ; cette coxavalga est isolée, l'interligne est normal ainsi que le cotyle et la tête fémorale.

- le genou droit présente tant sur le plan clinique que radiologique des séquelles articulaires :

Cliniquement : limitation des mouvements avec flectum irréductible de 20° (F= 115° , E= -20°)

Augmentation de volume du genou,

Amyotrophie discrète du quadriceps et du triceps sural, sans diminution nette de la force musculaire.

Radiologiquement, arthropathie hémophilique, stade II.

- le rachis présente une scoliose dorso-lombaire à convexité droite, scoliose s'accompagnant d'une bascule du bassin liée à un raccourcissement de 4cm du membre inférieur gauche malgré le flexum du genou droit ; après correction simple par le port d'une chaussure orthopédique on observe une extension de la lordose lombaire jusqu'en D8 avec cyphose dorsale moyenne.

Rodrigo a présenté en I4 mois, 8 poussées d'hémarthroses et 4 épistaxis ; il n'a eu aucune transfusion ni fraction plasmatique.

Comme son frère, il est rentré au centre médical d'OSSEJA le 31 mars 1971.

- § - § -

III - DIAGNOSTIC DE L'ARTHROPATHIE HEMOPHILIQUE.

Il est à priori évident, reposant solidement sur le trépied clinique, biologique et radiologique.

- Clinique :

Devant une hémarthrose, l'hémophilie pourra être évoquée par les données de l'interrogatoire sur les antécédents familiaux ou personnels du malade.

Mais, lors des poussées initiales, la notion d'hémophilie peut n'être pas acquise ; il existe des cas dits "sporadiques", où l'on ne retrouve pas de diathèse hémorragique pouvant faire évoquer l'hémophilie dans la famille du malade ; d'autres diagnostics peuvent alors être parfois envisagés :

- Tumeur blanche du genou (observations de KOENIG)
- Ostéochondrite (ROMAGNY et coll.)
- Polyarthrite rhumatoïde avec apparition spontanée d'anticoagulants circulants.

Cliniquement, le diagnostic positif d'hémarthrose est basé sur :

- la douleur, succédant en règle à un traumatisme évident ou minime, suivie en quelques heures d'un gonflement considérable de l'articulation atteinte avec à son niveau augmentation de la chaleur locale.
- la limitation douloureuse de la mobilité articulaire.

Au stade d'arthropathie chronique, l'articulation non douloureuse entre les poussées hémarthrosiques, est plus ou moins déformée, hypertrophiée, contrastant avec l'atrophie des muscles sus et sous jacents ; sa mobilité est limitée avec parfois persistance d'une

attitude vicieuse en flexum. Rarement se réalise une ankylose complète de l'articulation.

- Biologique :

Le diagnostic d'hémophilie repose sur les principaux tests de l'hémostase qui permettent de déceler l'hémophilie et d'en définir son type A ou B, et son degré de sévérité. (l'hémophilie C est génétiquement et biologiquement différente des hémophilies classiques A ou B et nous n'avons pas trouvé dans la littérature de cas d'arthropathies pouvant lui être imputées).

Sur quels tests baser le diagnostic d'hémophilie ?

- . Le temps de coagulation : il est trop souvent mal pratiqué et d'intérêt diagnostique médiocre car peu sensible ; 50 % d'hémophiles authentiques ont un T.C. sensiblement normal (D. ALAGILLE).

- . Le thromboélastogramme : n'est pas spécifique de l'hémophilie mais se présente étiré chez l'hémophile, avec allongement de toutes ses constantes horizontales. De plus, la correction du thromboélastogramme hémophile par du plasma témoin sulfaté (4/5 de plasma hémophile + 1/5 de plasma témoin), est caractéristique de l'hémophilie A (CROIZAT et coll.).

- . Le temps de Howell : il est perturbé dans 90 % des cas, mais n'est pas spécifique.

- . Le test de tolérance à l'héparine in vitro : il est très sensible à l'hypocoagulabilité de l'hémophile, mais on ne peut en tenir compte que lorsqu'il existe une différence nette entre les temps du témoin et ceux du malade testé.

- . Le temps de consommation de prothrombine : évalué selon la technique en 2 temps de SOULIER ou la technique en 1 temps de QUICK et FAURE-GILLY, il est nettement diminué dans l'hémophilie

(inférieur à 20 secondes à la 6ème heure, à 40 secondes à la 24ème heure). C'est un test très sensible sur lequel on peut compter.

- plus simple est le temps d'activité du thromboplastinogène de QUICK, qui mesure la consommation de prothrombine du sérum d'un caillot formé en présence d'excès de céphaline. Il est spécifique de l'hémophilie : normalement compris entre 20 et 40 secondes, il est chez l'hémophile toujours inférieur à 14 secondes.

- dosage de la prothrombine résiduelle : normalement, il n'y a pas plus de 5 % de prothrombine résiduelle dans le sérum lorsque le sang a été soumis à la coagulation dans des conditions convenables. Chez les hémophiles, les taux sont nettement plus élevés (30,40,50%).

- le test de BIGGS et DOUGLAS, en présence de plaquettes ou de céphaline, a un double intérêt : il est spécifique de l'hémophilie et permet de différencier l'hémophilie A de l'hémophilie B.

Il consiste à mesurer la vitesse de formation de la thromboplastine intrinsèque et la quantité de thromboplastine formée dans 3 échantillons différents :

1- dans un plasma privé de prothrombine (suspension de plaquettes ou préparation de céphaline), c'est le test global.

2- dans un plasma adsorbé apportant le facteur VIII et la pro accélélerine, c'est le test plasmatique.

3- dans un sérum vieilli apportant le facteur IX et le facteur Stuart, c'est le test sérique.

Le test global est perturbé dans tous les cas d'hémophilie A ou B.

Le test plasmatique n'est perturbé que dans l'hémophilie A.

Le test sérique n'est perturbé que dans l'hémophilie B.

. Enfin le dosage des facteurs VIII et IX soit par des techniques inspirées du temps de céphaline, soit par celles inspirées de la régénération de thromboplastine, permet de définir le type de l'hémophilie et d'en déterminer le degré de gravité.

. La recherche d'anticoagulants circulants n'est pas un test diagnostique mais sera toujours pratiquée en raison des problèmes thérapeutiques que la présence de tels anticorps pourrait poser.

- Radiologique :

L'aspect radiologique est variable selon le stade évolutif de l'arthropathie.

On décrit habituellement 4 stades différents (JORDAN, BOURDON et coll. ROMAGNY et coll. PATRUX) :

. Stade I : phase aïgue de l'hémarthrose, stade réversible. L'aspect radiologique est celui d'un épanchement intra articulaire avec gonflement des parties molles péri articulaires, augmentation de volume de l'articulation et parfois élargissement de l'interligne articulaire en raison de l'épanchement.

Des images non spécifiques peuvent être mises en évidence à ce stade, sans atteinte du squelette :

- . petites opacités des culs de sac synoviaux épaissis ;
- . visibilité anormale de la capsule ;
- . Opacité en volute ou lamellaire en bande des tissus mous articulaires (capsule, synoviale).

Le stade II : c'est la phase de la panarthrite hémophilique avec atteinte osseuse et cartilagineuse, marquée radiologiquement par :

- un pincement de l'interligne articulaire souvent discret.
- une altération des surfaces articulaires sous la forme d'érosions en coup d'ongle qui lorsqu'elles sont très nombreuses donnent

à ces surfaces un aspect crénelé en timbre poste.

- une ostéoporose des épiphyses, le plus souvent homogène, diffuse, rarement en plaque, donnant aux extrémités osseuses un aspect grillagé.

- un élargissement transversal des épiphyses.

- l'existence de stries scalaires métaphysaires transversales.

- une maturation avancée des points d'ossification, parfois une soudure précoce avec disparition du cartilage de conjugaison

- La réversibilité de ce stade, affirmée par JORDAN est en fait discutable.

. Le stade III : est caractérisé par l'apparition de lésions osseuses destructives et définitives.

Ce sont les géodes osseuses épiphysaires ou les pseudo-kystes osseux juxta articulaires parfois ouverts dans l'interligne articulaire.

A ce stade l'article est souvent déformé présentant un flexum marqué, une subluxation.

. Le stade IV : est en fait le stade arthrosique de l'arthropathie hémophilique, se rencontrant essentiellement chez l'adulte, rarement chez l'adolescent, exceptionnellement chez l'enfant.

Il est caractérisé par l'apparition de productions ostéophytiques alors que les lésions osseuses destructives continuent à se développer, les géodes s'accroissant en taille et en nombre pour aboutir finalement à un véritable effondrement de l'article.

Suivant la localisation les images radiologiques ainsi décrites réalisent des aspects particuliers :

1871

1872

1873

1874

1875

1876

1877

1878

1879

1880

1881

1882

1883

1884

1885

1886

Ainsi au genou que nous avons pris pour type de description, car le plus fréquent, on observera parfois :

- un élargissement de l'échancrure inter-condylienne creusée par les pseudo-kystes osseux ;
- une hypertrophie manifeste des condyles fémoraux surtout dans leur partie postérieure ;
- une rotule agrandie, irrégulière, avec aspect moucheté et effacement de son pôle inférieur ;
- un flexum plus ou moins marqué avec genu valgum ;
- une subluxation postérieure du plateau tibial ;
- un aspect en chapiteau du plateau tibial hypertrophié reposant sur un fut diaphysaire resté normal.

A la cheville : c'est surtout l'astragale qui fait les frais de l'arthropathie hémophilique, il présente un aplatissement vertical, des crénelures, une condensation et un élargissement de ses surfaces articulaires évoquant une arthrose ; la mortaise tibio péronière est élargie, l'interligne astragalo-calcanéen très modifié, le pied reste parfois fixé en équin.

Le coude présente souvent un aspect en console triangulaire de face, par hypertrophie cubitale, et aspect fermé de l'article de profil où la palette humérale paraît comme encerclée (BOURDON et coll.), des pseudo-kystes olécrâniens ou situés dans la palette humérale pouvant faire évoquer une ostéite (notre observation n° 2) ou une tumeur blanche du coude.

Aux épaules, les altérations de la tête humérale sont variables : tantôt elle est hypertrophiée, souflée, déformée en hachette, tantôt lorsque l'adénite articulaire survient à l'âge adulte la tête humérale est atrophiée.

Aux poignets, l'aspect décalcifié et micro-lacunaire peut faire évoquer une polyarthrite rhumatoïde.

A la hanche, les atteintes chroniques sont rares mais réalisent des aspects différents selon l'âge qu'il faut toutefois connaître.

Avant la puberté, les lésions évoquent une maladie de LEGG-PERTHES-CALVE ou ostéonécrose du noyau de la tête fémorale (WINSTON), évoluant vers la coxaplane ; le noyau épiphysaire est irrégulier, fragmenté, creusé dans sa partie supérieure de plusieurs géodes.

Un peu plus tard se réalise parfois une véritable ostéochondrite disséquante, du type de la maladie de KOENIG, avec un petit séquestre superficiel (notre observation n° I). QUENEAU, SERRE et coll, FAVRE-GILLY en ont rapporté chacun un cas.

Après la puberté, l'évolution des arthropathies hémophiliques de la hanche se fait vers une coxopathie chronique avec altérations osseuses et cartilagineuses importantes, ostéoporose marquée et présence de nombreuses géodes.

En dehors des lésions articulaires décrites nous avons trouvé dans la littérature de nombreuses observations d'aspects pseudo tumoraux faisant discuter un ostéo-sarcome par leur caractère radiologique malin avec extension rapide, ostéolyse, rupture de la corticale et fusée dans les parties molles. Les localisations les plus fréquentes sont l'aile iliaque, la cavité cotyloïde, le fémur, plus rarement les doigts de la main.

Ces lésions seraient dûes à des hémorragies endostales ou sous périostées avec prolifération d'ostéoblastes et d'ostéoclastes simultanément.

IV - T R A I T E M E N T

Nous consacrerons dans ce chapitre une part importante au traitement prophylactique, et en particulier à la prévention des séquelles articulaires qui seule permettra à l'hémophile de ne pas devenir un handicapé physique.

Nous envisagerons ensuite le traitement d'une poussée aïgue d'hémarthrose en insistant sur les différents aspects du traitement de la douleur, cette douleur atroce des hémarthroses dont on parle assez peu dans la littérature classique. LERICHE dit "la douleur est maladie" ; comme SARANO, nous pensons que "le médecin a pour tâche de soigner à la fois et la maladie en cause et la douleur qui souvent tend à tenir toute la place".

Pour terminer ce chapitre nous envisagerons le traitement des séquelles articulaires, traitement qui peut être radiothérapique, orthopédique ou chirurgical.

Traitement prophylactique :

La prophylaxie peut être envisagée sur plusieurs plans :

- . prévention de l'hémophilie elle-même par l'eugénie,
- . guérison de l'hémophilie grâce à la transplantation d'organes,
- . prévention des rechutes d'hémarthroses :
 - par le traitement chirurgical,
 - par le traitement médical substitutif.
- . prévention des séquelles articulaires par une rééducation fonctionnelle bien conduite.

- L'Eugénie : son but est d'éviter la naissance d'hémophiles par diverses méthodes (stérilisation, avortements thérapeutiques, contraception). Essayée en Suède et dans certains états de la Nouvelle Angleterre, elle ne doit pas être imposée et de toute façon ne résout pas les problèmes de l'hémophilie.

Quel doit être notre rôle à nous médecins, dans ce domaine ?

- Conseiller à l'hémophile qui vient nous consulter, de ne pas se marier afin d'éviter de transmettre sa tare à ses petits enfants ; s'il désire malgré tout se marier et avoir des enfants, que ce soit en connaissance de cause et en plein accord avec sa future épouse, sachant qu'ils s'exposent à avoir des filles conductrices.

- Donner des conseils de contraception lorsque l'hémophile conscient de ses responsabilités les demandera.

- La guérison définitive de l'hémophilie : des espoirs se font jour à la suite des travaux expérimentaux de NORMAN et coll. sur la transplantation de la rate chez les hémophiles. A la suite d'expériences diverses sur des organes isolés (foie, rate) ces auteurs avaient conclu que le foie et la rate devaient être des lieux d'activation ou de synthèse des globulines anti-hémophiliques A. Ils ont ensuite réalisé six transplantations de rate chez des chiens hémophiles et démontré à partir des résultats très satisfaisants obtenus que la rate, organe transplantable, était un lieu de synthèse important du facteur anti-hémophilique A (25 %) et que sa capacité de synthèse était prolongée par une thérapeutique immunosuppressive.

Espérons que ce projet très séduisant et plein de promesses trouvera dans un proche avenir sa parfaite réalisation chez l'homme. Pour y parvenir, de nombreux problèmes restent à résoudre, en particulier celui du rejet du greffon ; d'autre part est-ce qu'à long

terme la rate transplantée est encore capable de synthèse ? le recul obtenu par NORMAN et coll. lors de ces six transplantations spléniques n'a été que de 5 mois.

- Prévention des rechutes d'hémarthroses :

- traitement chirurgical :

se basant sur le fait généralement admis par l'ensemble des auteurs que la synoviale est le point de départ de l'hémorragie intra-articulaire STORTI et coll. ont pensé que la synovectomie devait être le traitement de choix dans l'arthropathie hémophilique.

Ils ont ainsi réalisé 19 interventions de synovectomie dont 17 sur l'articulation du genou, 1 sur l'articulation tibio-tarsienne, et 1 sur l'articulation du coude, cela chez 16 malades.

Après avoir eu de grosses difficultés d'hémostase lors de leurs deux premières interventions malgré un traitement substitutif convenable, les auteurs ont repensé le problème de l'hémostase.

Se basant sur les travaux d'ASTRUP et coll. qui démontrent l'existence d'une activité fibrinolytique dans la synoviale et dans la capsule fibreuse (activité qui est très intense dans la synoviale lorsque celle-ci présente un tissu conjonctif de granulation en cours d'évolution fibreuse), les auteurs ont suivi pour les 17 autres interventions un schéma d'hémostase associant un traitement anti fibrinolytique local et général énergique.

Cette association leur a d'ailleurs permis de réduire considérablement par rapport aux deux premières interventions, les quantités totales de plasma. Avec ce schéma d'hémostase aucune hémorragie intra-articulaire n'a été à déplorer au décours de l'intervention ni dans les suites opératoires tardives. La mobilisation de l'articulation opérée a été entreprise vers les 12-15 èmes jours de l'intervention, comme cela se produit dans les synovectomies pratiquées chez des sujets non hémophiles.

Les auteurs ont pratiqué de la façon suivante :

- plasma frais surgelé, à la dose de 8 à 10 cm³/Kg/jour, à partir de la veille de l'intervention et jusqu'au 10^{ème} jour dans les cas maximum, après celle-ci.

- Trasylol (équivalent du Zymofren) intra-articulaire, avant d'ôter le garrot hémostatique et à la fin de l'intervention à la dose de 200.000 à 400.000 unités ; puis à la demande suivant les signes inflammatoires dans les 10 à 15 jours post opératoires.

- Acide epsilon amino caproïque per os et I.V. pendant 3 à 4 semaines à la dose journalière de base de 0,3g/Kg, à partir de la veille de l'intervention ; cette dose journalière était augmentée à la demande jusqu'à 1g/Kg d'après les signes subjectifs et objectifs présentés par l'articulation opérée, et qui disparaissaient dès administration de cet antifibrinolytique.

- Traitement antibiotique de couverture par l'ampicilline pendant 15 jours.

En ce qui concerne les résultats de la synovectomie elle-même, aucune articulation opérée n'a présenté de récurrence et ce après 2 ans de recul pour les 11 cas les plus anciens. Dans toutes les articulations opérées STORTI et coll. ont constaté une reprise marquée et parfois considérable de l'activité fonctionnelle, ils ont constaté également et cela est intéressant que les hémorragies extra-articulaires ainsi que celles des articulations non opérées sont devenues moins fréquentes, moins considérables et plus rapidement résorbées, qu'avant la synovectomie et durant une période d'observation égale (1 à 2 ans avant et après l'intervention)

Jusqu'en 1968 (AHLBERG, Congrès de Montréal) la synovectomie était considérée comme dangereuse chez l'hémophile. Il semble au contraire à la lumière des travaux de STORTI et coll. que la synovectomie pratiquée dans de bonnes conditions d'hémostase

devient actuellement le traitement de choix des arthropathies hémophiliques, à condition toutefois de ne pas en abuser et d'en peser les indications.

- Traitement substitutif préventif :

basé essentiellement sur l'utilisation très large des possibilités du traitement transfusionnel il est le plus discuté des traitements de l'hémophilie.

Pour beaucoup d'auteurs et notamment en France, il doit être réservé à des situations relativement exceptionnelles (accidents hémorragiques graves par leur abondance et par leur siège, traumatismes importants, interventions chirurgicales) et contre indiqué en l'absence de risque vital, de crainte d'un état réfractaire ou de l'apparition d'un anticoagulant circulant, en raison également du problème de la disponibilité des fractions anti-hémophiliques en quantité suffisante, qui ne manquerait pas de se poser si une telle attitude thérapeutique était étendue. Enfin, certains spécialistes opposants du traitement préventif substitutif invoquent également le coût financier d'un tel traitement largement appliqué car les fractions anti-hémophiliques coûtent cher ; ce problème est à notre avis un faux problème car des hospitalisations répétées et prolongées, les séjours dans des centres médico-scolaires spécialisés coûtent aussi chers sinon davantage. Si un tel traitement appliqué sans le risque de voir apparaître des anticoagulants circulants pouvait permettre une vie normale à l'hémophile, le problème financier serait ridicule à côté des résultats obtenus. Quant au problème de la disponibilité des fractions anti-hémophiliques, il est devenu moins important depuis l'utilisation des cryoprécipités qui peuvent être obtenus dans n'importe quel centre de transfusion à partir du plasma.

Reste le problème très important des anticoagulants circulants :

Il est très grave dans la mesure où la survenue éventuelle de tels anticorps rend inefficace tout traitement substitutif en cas d'accident sévère.

Dans le but d'éviter l'apparition des anticoagulants, de **nombreux** auteurs préconisent l'administration systématique d'une thérapeutique immunosuppressive chez les malades n'ayant pas encore ces anticorps, avant le début de la thérapie transfusionnelle (JOSSO,F ; SULTAN,Y ; STRAUSS,H.S. Congrès de Montréal 1968). Cette indication des immunosuppresseurs n'est toutefois envisagée par les auteurs que dans des occasions limitées (interventions chirurgicales, accidents hémorragiques graves) ; on conçoit mal en effet l'emploi de telles substances dans un traitement substitutif préventif continu des hémarthroses. Ce problème des inhibiteurs sera pratiquement résolu lorsqu'on pourra détecter les jeunes hémophiles capables ou non capables de développer des anticoagulants ; des recherches sont actuellement en cours dans ce domaine (F. JOSSO).

Des études récentes ont montré que dans l'hémophilie A ou B, deux types d'anomalies doivent être distinguées :

Le 1er type concerne les hémophilies dites A- ou B- dans lesquelles le facteur antihémophilique est réellement absent ou en quantité très réduite dans le plasma ; c'est ce type seul d'hémophilie qui serait capable d'acquérir des anticoagulants circulants.

Le 2ème type concerne les hémophilies dites A+ ou B+ dans lesquelles le facteur antihémophilique est présent, mais sous une forme inactive.

Pour la plupart des auteurs, 3 à 6 % seulement d'hémophiles ayant eu une ou plusieurs transfusions ont développé des anticoagulants. Compte tenu de ce pourcentage restreint et

des énormes avantages qu'on peut tirer de l'utilisation des fractions antihémophiliques à titre préventif, un certain nombre d'auteurs est favorable à une telle attitude thérapeutique. Deux modes d'application du traitement substitutif à titre préventif sont actuellement envisagés par les partisans de cette thérapeutique :

- le premier consiste pour un certain nombre d'auteurs à traiter systématiquement et le plus rapidement possible tout accident débutant par les fractions anti-hémophiliques. Cette façon de faire ne prévient pas les accidents eux mêmes mais réduit l'absentéisme, le nombre et la durée des hospitalisations, et surtout limite les complications articulaires grâce à l'efficacité et à la rapidité d'action de cette thérapeutique.

- le deuxième consiste pour d'autres auteurs à prévenir les accidents hémorragiques mêmes, par un traitement substitutif prolongé à raison d'une injection de fraction tous les quinze jours, de façon à maintenir un taux de facteur anti-hémophilique supérieur à 3 %, transformant ainsi une forme sévère d'hémophilie en une forme atténuée (NILSSON, AHLBERG). Cette façon de faire n'empêche pas totalement les accidents hémorragiques, mais diminue leur fréquence et leur gravité, et lorsqu'ils surviennent ils sont traités comme dans la première modalité envisagée.

En 1965, AHLBERG a rapporté une étude portant sur 8 hémophiles A, présentant une forme sévère, traités de façon prolongée par des fractions anti-hémophiliques A. La durée du traitement prophylactique variait de 1 à 7 ans, suivant les sujets. Chaque malade avait une injection de 100 ml de fraction I-O de BLOMBACK, toutes les 2ème et 4ème semaines de chaque mois. Durant cette période, les malades vécurent dans de bonnes conditions, les épisodes hémorragiques furent moins graves et moins fréquents qu'auparavant, le nombre de jours d'hospitalisation considérablement réduit. Aucun des 8 malades n'a développé de résistance au traitement, aucun des 8 malades n'a développé des

complications articulaires pendant la durée du traitement prophylactique.

En 1968 au Congrès de Montréal, NILSSON, BLOMBACK et AHLBERG rapportent une étude sur 24 hémophiles A, à forme sévère traités de la même façon pendant une période variant de 1 à 10 ans. Aucun des 24 malades n'a développé de séquelles articulaires aucun n'a développé de résistance au traitement, aucun anticoagulant circulant n'a été observé ; un cas d'hépatite est signalé par les auteurs. Les malades ont parfois présenté des accidents hémorragiques la plupart dûs à des traumatismes ; ces accidents furent moins fréquents et moins graves que ceux présentés par les mêmes malades avant le traitement prophylactique.

AHLBERG préconise de commencer le traitement prophylactique par les fractions anti-hémophiliques à partir de l'âge de 5 ans et de le poursuivre jusqu'à la fin de la croissance, soit jusqu'à 15-20 ans.

Les résultats obtenus par ces auteurs devraient pouvoir convaincre les opposants du traitement préventif par les fractions anti-hémophiliques. Cependant le problème des anti-coagulants est toujours présent bien que les auteurs n'en aient retrouvé chez aucun de leurs malades, leur série étant trop restreinte pour que l'on puisse négliger le risque de voir se développer des inhibiteurs.

AHLBERG et coll. ont utilisé la fraction I-O de BLOMBACK ; en France actuellement nous avons à notre disposition :

- la fraction IA fabriquée par le Centre National de Transfusion Sanguine selon la méthode de BLOMBACK ; elle doit être conservée à +4°C, et se présente sous forme d'une poudre sèche à reconstituer avec de l'eau distillée immédiatement avant l'emploi ; le volume de l'unité est de 100ml représentant selon les lots l'activité en facteur VIII de 400 à 800 ml de plasma

frais normal.

- le cryoprécipité anti-hémophilique A obtenu à partir du plasma congelé qui est décongelé à +4°C. Pour JUDITH POOL et VANCREVÈL le risque de développement d'un inhibiteur serait moins grand avec les cryoprécipités.

- la fraction PPSB pour les hémophiles B, fabriquée par le Centre National de Transfusion Sanguine à partir du plasma humain ; elle se conserve à +4°C et se présente comme la fraction IA sous forme d'une poudre sèche à reconstituer par l'eau distillée immédiatement avant l'injection ; son activité anti-hémophilique B est environ 25 fois supérieure à celle d'un même volume de plasma frais normal.

. Prévention des séquelles articulaires par une rééducation fonctionnelle bien conduite :

Jacqueline BOUZOLS et Henri CHAIGNEAU (Président de l'Association Française des Hémophiles) estiment que les risques de séquelles articulaires présentés par les hémarthroses "peuvent être réduits au minimum si le malade s'attache à prendre des précautions élémentaires pour sauvegarder ses articulations et pratique de bonne heure des mouvements pour conserver une bonne force musculaire et prévenir l'ankylose". Partant de cette idée ils exposent dans "L'auto rééducation", ouvrage original et excellent, destiné aux médecins, kinésithérapeutes et parents d'hémophiles, un programme simple de mouvements rééducatifs élémentaires et une méthode de gymnastique quotidienne.

Cette rééducation commencée sous la direction et avec l'aide d'un kinésithérapeute se poursuivra en dehors de lui ; l'hémophile apprendra lui-même à récupérer les fonctions

La rééducation doit être prudente, quotidienne, progressive, sans jamais chercher à forcer l'articulation ; elle doit débiter le plus tôt possible après l'hémarthrose, dès que la phase aigue est passée.

Pour une hémarthrose du genou elle comprendra différentes phases de récupération du quadriceps dont notamment les contractions statiques commencées au lit dès les premiers jours de l'hémarthrose, la lutte contre l'ankylose, la lutte contre le flexum.

Pour une hémarthrose de la cheville, la rééducation consistera en exercices d'assouplissement des articulations tibio-tarsiennes (marche sur la pointe des pieds, sur les talons, sur les bords externes, mouvements de flexion extension et mouvements de rotation).

Pour une hémarthrose de hanche, il faudra lutter contre le flexum par des exercices de posture à "plat ventre", rééduquer les moyen et grand fessiers et le quadriceps.

Une hémarthrose de l'épaule laissant peu de séquelles il s'agira davantage d'une gymnastique préventive de l'évolution arthritique que d'une véritable rééducation.

Dans les hémarthroses du coude, J. BOUZOLS proscrit l'utilisation des gouttières plâtrées car on a constaté qu'une immobilisation trop stricte de cette articulation favorisait l'installation rapide et irréversible de l'ankylose, la mobilisation doit être très précoce, douce et progressive, la rééducation doit surtout lutter contre la diminution d'amplitude de la prono-supination et chercher à récupérer une amplitude correcte de la flexion et de l'extension.

Les hémarthroses des poignets donnent peu de séquelles ; il faudra essayer de préserver la prono-supination.

- Traitement d'une poussée aïgue d'hémarthrose :

Devant une hémarthrose aïgue, 3 problèmes se posent :

- arrêter l'hémorragie,
- calmer la douleur,
- éviter le blocage articulaire ultérieur et l'atrophie musculaire.

Arrêter l'hémorragie :

L'injection de fractions anti-hémophiliques est préconisée par certains auteurs contre indiquée par d'autres, nous n'y reviendrons pas.

Les transfusions de sang total doivent être pour l'ensemble des auteurs, réservées aux hémorragies abondantes et aux cas où malgré l'immobilisation et le bandage compressif, l'articulation continue à gonfler. Ces transfusions doivent être précoces car dans les 48 premières heures, même en petites quantités, elles favorisent l'arrêt du saignement intra-articulaire et entraînent une diminution très appréciable de la douleur. Passé ce délai, leur emploi est très discutable car il favorise la formation de dépôts de fibrine dans l'articulation.

D'autre part, au même titre que les injections de fractions coagulantes ou les transfusions de plasma elles ne sont pas dépourvues du risque d'apparition d'une hépatite ou d'un anticoagulant circulant.

La plasmathérapie : contre indiquée par de nombreux auteurs au même titre que les fractions anti-hémophiliques ou les transfusions de sang, elle a cependant fait l'objet de

nombreuses publications notamment par son rôle appréciable sur la douleur.

Les antifibrinolytiques : très efficaces dans le traitement des hématuries ils sont pour de nombreux auteurs inefficaces voire nuisibles dans le traitement des hémarthroses. Ce n'est pas notre avis, nous pensons d'après les travaux d'ASTRUP et coll. que leur emploi est logique. Nous avons d'ailleurs utilisé régulièrement l'acide epsilon aminocaproïque (Hémocaprol) pour chacune des hémarthroses de nos deux malades et chaque fois avec de bons résultats, et sans thérapeutique transfusionnelle. Nous l'avons utilisé à la dose de 0,3 à 0,6g/Kg/Jour, en association avec la Prednisone à la dose de 1mg/Kg/24h pendant une semaine.

H.B. BOUDREAUX a rapporté au Congrès de Montréal 1968 une étude sur l'action de la choline dans l'hémophilie. Cet auteur qui présente une hémophilie B avait remarqué que lorsqu'il mangeait des cacahuètes ses hémorragies intra-articulaires étaient moins graves que lorsqu'il n'en mangeait pas. Des extraits furent fabriqués et produisirent les mêmes effets. ASTRUP et coll. émettaient alors l'hypothèse que l'effet bénéfique des cacahuètes ou de leurs extraits était dû à une suppression de la fibrinolyse intra-articulaire par une substance particulière contenue dans les cacahuètes. JACKSON et coll. et FRAMPTON et coll. réussirent à extraire à partir des cacahuètes une préparation riche en choline et en esters de choline. Quelle est l'action anti fibrinolytique exacte de la choline ? des expérimentations sont actuellement en cours pour répondre à cette question (H.B. BOUDREAUX). Il semblerait que la choline prolonge le temps nécessaire à l'activation du plasminogène.

— La compression : elle doit être le premier acte thérapeutique en face d'une hémarthrose ou d'un hématome ; on la réalise par un bandage élastique de l'articulation.

- la réfrigération : elle peut enrayer au début une hémorragie intra-articulaire, modérer l'inflammation et calmer la douleur, elle se fait à l'aide d'une vessie de glace qui doit être renouvelée toutes les 4 heures.

Calmer la douleur :

les douleurs intenses, fréquentes et souvent prolongées provoquées par ces hémarthroses entraînent chez les enfants hémophiles un état de surtension physique et psychique ; elles sont autant de traumatismes répétés qui altèrent la personnalité de ces enfants. C'est pourquoi la façon de les traiter n'est pas seulement question de traitement spécifique de la douleur mais doit être une solution complète tenant compte du contexte psychologique.

Il est certain que l'attitude de l'entourage est un facteur important. D'autre part, la psychothérapie en agissant sur la personnalité de l'enfant malade complètera les résultats positifs de la pharmacothérapie, en permettant à l'enfant de mieux tolérer sa douleur.

Logiquement il semble qu'arrêter l'hémorragie et évacuer l'épanchement soient les premiers gestes à réaliser pour calmer la douleur.

Limitant la plasmathérapie aux hémarthroses récentes, de moins de 48 heures, avec forte tension de la capsule, distension de celle-ci dans la région du creux poplité, gonflement du cul de sac sous quadricipital et immobilisation du genou en position de demi flexion, IZARN et PALEIRAC proposent l'injection unique de plasma frais lyophilisé en perfusion IV à passer en deux heures, à la dose de 20ml/Kg. Ils obtiennent ainsi une sédation rapide de la douleur, au cours même de la perfusion ou immédiatement après celle ci pour I7 sur I8 de leurs malades ainsi traités. Pour le I8ème la douleur a cessé I2 heures après l'arrêt de la perfusion.

BARRACHIN et coll. ont constaté également chez 40 hémophiles de l'internat médico-scolaire de Chambéry, qu'une faible quantité de plasma humain frais réduisait la période douloureuse de près de 9/10^e de sa durée. L'effet analgésique de la plasmathérapie est le corollaire de l'effet hémostatique ; en arrêtant l'hémorragie on calme la douleur.

La plasmathérapie est donc un moyen efficace dans le traitement de la douleur mais nous devons l'utiliser dans des conditions bien précises en étant conscient du risque d'apparition des inhibiteurs ou d'une hépatite transfusionnelle.

La ponction d'hémarthrose est également un geste logique ; certains auteurs comme CHIGOT la réalisent sous couvert de perfusion IV de plasma en cas d'épanchement sanguin abondant ; DORMANDY et MADGWICK évacuent l'épanchement sous couvert de cryoprécipités et injectent à la fin de l'aspiration 1 à 2 ml de méthylprednisolone (Solu-médrol) ; KERR a ponctionné 300 hémarthroses sous couvert de plasma ou de fraction I.O de BLOMBACK, avec 95 % de très bons résultats. Cet auteur qui a donc une grande expérience dans ce domaine fait toutefois remarquer que la ponction d'hémarthrose est très dangereuse chez l'hémophile et doit être pratiquée dans les meilleures conditions d'asepsie en milieu hospitalier et sous couvert d'un traitement substitutif.

D'autres auteurs, comme GIRAUD et coll. qui associent à la ponction évacuatrice des injections intra-articulaires de Thrombine pronent cette méthode pour la rapidité des résultats obtenus et l'absence de récédive. Certains font un lavage de l'articulation au sérum frais. Enfin, pour D. ALAGILLE la ponction articulaire ne doit reconnaître que des indications exceptionnelles réservées aux cas des hémarthroses liquidiennes chroniques avec distension des culs de sac synoviaux dans le but essentiel non pas d'évacuer l'articulation, mais d'y injecter in situ un corticoïde (Hydrocortisone).

D'après les résultats obtenus par les différents auteurs, l'effet antalgique de la ponction évacuatrice semble indéniable toutefois, nous remarquerons que la plupart d'entre eux réalisent leurs ponctions sous couvert de plasma qui a déjà lui-même un effet antalgique certain comme nous l'avons vu précédemment.

L'immobilisation précoce, le bandage compressif, la réfrigération ont une certaine action antalgique. En raison de l'intensité fréquente de la réaction inflammatoire locale, de nombreux auteurs suggèrent l'administration de drogues anti-inflammatoires.

Toutefois, chez l'hémophile, il faut éviter :

Les salicylés qui allongent le temps de saignement, et la phénylbutazone et ses dérivés qui réduisent l'adhésivité in vitro des plaquettes (J. CAEN), et les oestrogènes à cause de leurs effets secondaires féminisants.

La corticothérapie orale est par contre pronée par de nombreux auteurs, malgré le risque d'apparition d'ulcère gastro-duodénal (GOURDEAU et DENTON en rapportent 1 cas sur leurs 20 malades traités par la prednisone pour hématurie hémophilique). En fait, le risque de complication de la corticothérapie est minime si celle-ci est utilisée en cures courtes. D. ALAGILLE associe toujours au traitement d'une hémarthrose une corticothérapie per os à base de Prednisone (Cortancyl) à la dose de 2mg/Kg/jour chez l'enfant de moins de 6 ans, et de 1 à 1,5mg/Kg/jour chez l'enfant plus âgé ; il maintient cette corticothérapie pendant les 6 ou 8 premiers jours de l'accident hémorragique puis diminue la posologie de façon rapidement dégressive.

D'une façon générale nous avons suivi ce schéma thérapeutique à chaque poussée hémarthrosique de nos 2 malades. KRAMAR et ROBSON et DUTHIE ont montré que les stéroïdes avaient un rôle aussi important dans l'augmentation de la résistance

capillaire que dans l'inhibition de la réaction inflammatoire. Pour TRIEGER et coll, et CANALE et coll, les stéroïdes prolongeraient la demi-vie du facteur anti-hémophilique mais cette hypothèse est controversée par OZSOYLU et coll.

Sur un plan plus pratique nous avons constaté avec D. ALAGILLE que la corticothérapie orale contribuait à calmer la douleur dès la 24ème heure de son application, atténuait la réaction anti-inflammatoire intra-articulaire mais comme nous l'avons associé à l'Hémocaprol il nous est difficile d'apprécier l'une et l'autre thérapeutique séparément, et enfin facilitait le retour à la mobilité articulaire.

Dans le but de favoriser la résorption rapide de l'hémarthrose et par là même de diminuer la douleur MAC AUSLAND et GARTLAND, puis BLATTNER ont utilisé l'hyaluronidase, enzyme bien connu comme facteur de diffusion par son action anti-congestive, dans le traitement des poussées aiguës d'hémarthrose; les résultats obtenus furent satisfaisants mais l'emploi de cette substance dut être interrompu à cause de son énorme risque dans la propagation de l'infection.

L'immobilisation précoce, la réfrigération, la corticothérapie ne suffisent pas toujours à calmer la douleur intense des hémarthroses aussi en est-on souvent amené à utiliser diverses drogues agissant soit sur la perception de la douleur, ce sont les antalgiques (mineurs et majeurs), soit sur la tolérance de la douleur par le sujet tels les barbituriques ou les dérivés de la phénothiazine.

Parmi les antalgiques "mineurs" pas un seul n'est sans inconvénient chez l'hémophile, à long terme :

- les salicylés avec leur risque hémorragique
- l'aminophénazone (amidopyrine) et ses dérivés avec leur risque d'agranulocytose.

- la phénacétine et les nombreux produits dans lesquels elle est contenue (Kalmine, Médialgyl, Néalgyl, Véganine) avec leur risque de néphrite intersti et d'anémie hémolytique.

Quant aux antalgiques majeurs, opiacés, péthidine (dolosal), dextromoramide (Palfium), ils font courrir un risque par l'accoutumance et l'assuétude qu'ils entraînent mais ce sont les seules drogues vraiment actives sur les douleurs aiguës. Le Palfium qui peut être utilisé per os sous forme de comprimés à 5mg est le plus couramment utilisé. Chez l'enfant on donne habituellement un comprimé à 5mg, renouvelé une demi-heure après si la douleur est toujours aussi intense ; chez l'adulte on donne d'emblée 10mg. On peut être amené à répéter plusieurs fois les doses dans la journée. Chez des malades ayant subi une certaine accoutumance on évitera d'avoir recours à des doses importantes car celles-ci risqueraient d'aggraver la tendance hémorragique de l'hémophile.

Les barbituriques agissent indirectement mais de façon certaine sur la douleur ne serait-ce qu'en favorisant le sommeil ; souvent associés à la chlorpromazine (Largactil) ils sont d'utiles médicaments d'entretien.

Les phénothiazines par leur action sur l'anxiété aident à une meilleure tolérance de la douleur chez l'enfant et l'adolescent. de plus leur association à d'autres antalgiques potentialisent les effets de ces derniers permettant ainsi d'en diminuer les doses utiles et atténuant le risque de toxicité.

SIMON et coll. proposent dans le traitement de la douleur aigue des hémarthroses les 3 associations suivantes :

- Taractan - Palfium
- Taractan - Valium
- Taractan - Phénopéridine

Le Taractan (Chlorprothixène) est un neuroleptique dont la structure est proche de celle de la Phénothiazine ; il a la propriété d'antagoniser les effets du Palfium sur la ventilation automatique et de réduire considérablement les effets d'accoutumance. Il est utilisé à la dose de 5mg par 15 à 20Kg de poids.

Dans l'association Taractan-Palfium, la durée d'action du Palfium sur la douleur est prolongée de 2 à 3 fois.

L'association Taractan-Valium (Diazépan) est remarquable et peut assurer une sédation centrale de longue durée qui s'ajoute à une action tranquillisante et anxiolytique.

L'association Taractan-Phénopéridine est à réserver lorsque l'association Taractan-Palfium est insuffisante. La phénopéridine est un analgésique puissant dont l'activité par voie sous cutanée est le double de celle du palfium, elle est de la même lignée que le palfium mais présenterait moins d'effets secondaires.

La psychothérapie que nous avons évoquée au début de ce paragraphe a un rôle important à jouer dans la vie de l'hémophile. Elle facilite les rapports des enfants avec leurs parents, les médecins, les infirmières, les kinésithérapeutes, les éducateurs..., elle peut exercer une influence favorable sur les résultats tant du traitement hémostatique spécifique que du traitement symptomatique de la douleur. Ainsi l'attitude psychologique vis à vis des enfants malades doit-elle être considérée comme un des facteurs déterminants d'une thérapeutique complète de la douleur chez l'hémophile (O.HRODEK)

Pour conclure sur cet aspect important qu'est la thérapeutique de la douleur d'une hémarthrose, nous pouvons dire avec JOSSO["] qu'il n'y a rien de plus difficile à apprécier que le traitement de la douleur, phénomène essentiellement subjectif, ressenti de façon diverse suivant les sujets et chez un même sujet suivant les circonstances["].

- Eviter le blocage articulaire ultérieur et l'atrophie musculaire : il s'agit là du traitement prophylactique que nous avons déjà ébauché à travers l'ouvrage de J. BOUZOLS et H. CHAIGNEAU. Il a également sa place dans ce chapitre car il fait partie intégrante de tout traitement d'une hémarthrose. Nous n'avions envisagé dans le traitement prophylactique que la kinésithérapie, il nous reste donc à voir à présent les différentes modalités du traitement orthopédique :

Une articulation en poussée hémorragique doit être mise au repos sans tarder ; il faut donc que la famille dispose d'un matériel d'immobilisation toujours prêt à l'avance.

Les modalités de l'immobilisation varient selon les articulations atteintes :

Genou : l'immobilisation dans une gouttière plâtrée postérieure est indispensable si l'on veut éviter un flexum ; toutefois l'attelle plâtrée n'est pas toujours prête à l'avance, on pourra alors utiliser au stade initial de l'hémarthrose, soit une attelle pneumatique gonflable en plastique, soit une gouttière grillagée suffisamment malléable pour s'adapter le mieux possible à l'articulation lorsqu'un certain degré de flexum est déjà atteint. Attelles pneumatiques et grillagées ne sont que des moyens d'urgence et doivent être remplacées au bout de 3 à 4 jours maximum par l'attelle plâtrée amovible. Si un flexum est déjà installé on pourra utiliser un plâtre à cave et parfois même on aura recours à la manœuvre de TILLAUX.

L'attelle plâtrée doit prendre le pied en l'immobilisant à l'équerre et remonter jusqu'à mi-cuisse. Le genou sera enveloppé dans une couche de coton cardé et maintenu par un bandage élastique compressif ; un deuxième bandage fixera l'attelle au membre ; une vessie de glace sera appliquée au niveau de la face antérieure du genou, entre les deux bandages.

Les plâtres circulaires sont à proscrire en raison du risque de compression sous plâtre avec la survenue éventuelle d'un syndrome de VOLKMAN du membre inférieur.

L'immobilisation durera jusqu'à disparition totale des signes inflammatoires articulaires.

La reprise de la marche ne sera autorisée que si l'état du quadriceps le permet, lutte contre la pesanteur possible, en effet un quadriceps déficient est incapable d'assurer une bonne statique du genou exposant ainsi cette articulation au flexum, à des traumatismes répétés lors de la marche à cause du porte à faux et par là à la reprise de l'hémorragie intra-articulaire.

On s'aidera au début de la reprise d'appui de gouttières de marche en Verplex maintenant le genou en extension et évitant ainsi la reprise d'un flexum. Ces gouttières seront retirées au bout d'une dizaine de jours de reprise progressive de la marche ; mais la nuit l'articulation devra rester immobilisée.

- La hanche : la simple immobilisation au lit, jambe étendue sur la cuisse est en général suffisante ; on peut éventuellement discuter une traction pour prévenir le flexum.

- La tibio-tarsienne : la simple immobilisation au lit avec cerceau sur le lit, pour que le poids des draps ne favorise pas l'équinisme est la plupart du temps suffisante et ne doit pas dépasser 5 à 8 jours ; on utilise souvent dans un but antalgique la gouttière plâtrée postérieure fixant le pied en équerre.

- Aux membres supérieurs, l'immobilisation est moins rigoureuse : une écharpe de Maillot ou un bandage suffisent le plus souvent à soulager une hémarthrose de l'épaule du coude ou du poignet. Pour D. ALAGILLE, l'immobilisation du poignet ou du doigt sur attelle est toujours indispensable pendant les premiers jours. Rappelons que pour le coude l'attelle plâtrée est contre

indiquée et que l'immobilisation dans l'écharpe de Maillot doit être interrompue très précocément dès le 2ème ou 3ème jour, cette articulation évoluant très vite vers l'ankylose.

La kinésithérapie est le complément indispensable du traitement orthopédique; la rééducation sera entreprise très précocément de façon prudente et progressive.

Traitement des séquelles articulaires :

La radiothérapie : CROIZAT et coll, furent les premiers à l'utiliser de façon casi systématique dans le traitement des hémarthroses traînantes récidivantes, à fin d'en limiter les rechutes. Ayant appliqué ce traitement chez les jeunes hémophiles du centre médico scolaire de Montain, ils ont obtenu près de 70 % de bons résultats ; en prenant une période d'observation échelonnée sur un an (avant et après la radiothérapie) les auteurs ont comparé :

- le nombre de poussées d'hémarthroses
- le nombre de jours d'infirmerie.

C. LAIZET, dans sa thèse (PARIS 1967) rapporte les observations de 13 adultes hémophiles (27 articulations), traités par radiothérapie et selon une technique d'irradiation rigoureusement codifiée devant répondre aux conditions suivantes :

- être appliquée aux hémophiles ayant terminé leur croissance,
- être utilisée à une dose totale comprise entre 800 et 1200 r à raison de 100 r par séance, répartis en deux champs verticaux et symétriques, en 2 à 3 séances, au maximum, par semaine.
- la cure totale ne pouvant être renouvelée plus de 3 fois en 2 ans.

La radiothérapie a été entreprise à partir de trois indications bien précises :

- I - limitation des rechutes des hémarthroses récidivantes.
- 2 - limitation de la douleur due aux poussées inflammatoires.
- 3 - assèchement d'hémarthroses ne répondant pas au traitement classique.

L'auteur note : 66 % de cas favorables pour les résultats globaux.

73 % de cas favorables pour l'indication
n° I

60 % de cas favorables pour l'indication
n° 2

100 % d'échec pour l'indication n° 3.

A la lumière de ces deux études et en limitant les indications de la radiothérapie aux seules hémarthroses récidivantes rebelles à la thérapeutique classique, nous pouvons considérer la radiothérapie comme un traitement relativement efficace.

Le traitement orthopédique :

Une gamme très étendue d'appareils orthopédiques de contention a été proposée par JORDAN pour permettre la marche des hémophiles ayant des déficiences musculaires trop marquées. Ces appareils sont très peu utilisés en France en raison de leur coût élevé et de la nécessité de les renouveler chez l'enfant en période de croissance. Pour FAVRE-GILLY et E. SAINT-PAUL, ils ont surtout l'inconvénient de maintenir au repos des muscles atrophiés qu'il faudrait au contraire revigorer ; la chaussure orthopédique est le seul appareil qu'ils préconisent : elle est indispensable dans certains cas d'équinisme du pied ou de flexum du genou avec raccourcissement du membre malade ; elle peut être utile, appliquée au pied du membre sain en cas d'allongement du membre malade.

Quelles sont les indications du traitement orthopédique ?

Essentiellement les séquelles des hémarthroses du genou.

On ne devrait plus voir actuellement de flexum du genou importants et fixés si le traitement orthopédique précoce était correctement institué. Un flexum de moins de 20° pourra régresser grâce à un plâtre à cave.

Pour les flexums supérieurs à 20° plusieurs moyens sont disponibles :

Dans les cas peu graves et peu anciens, on peut obtenir de bons résultats grâce à 2 ou 3 séances quotidiennes de posture associées au port nocturne d'une gouttière faite en rectitude.

S'il n'y a pas de succès ou dans les cas plus sévères on recourra à la mise en extension continue sous traction progressive pendant 3 semaines à 1 mois ; on y associe une corticothérapie à doses modérées mais prolongées tant que dure l'extension. A la fin de l'extension le résultat obtenu sera consolidé par le port, durant quelques semaines d'une attelle de marche le jour et d'une gouttière la nuit.

Les séquelles des hémarthroses des coudes, des poignets et des épaules ne sont justiciables que de la kinésithérapie. Les hémarthroses récidivantes des tibio-tarsiennes assez fréquentes et particulièrement douloureuses relèvent très souvent du port de chaussures orthopédiques.

Traitement chirurgical :

Malgré les progrès de la thérapeutique transfusionnelle les indications du traitement chirurgical des séquelles articulaires doivent être exceptionnelles, réservées aux séquelles qui compromettent gravement le pronostic fonctionnel.

Les interventions proposées consistent essentiellement en ostéotomies de correction des axes du genou et en ténotomies.

V - READAPTATION SOCIALE DES HÉMOPHILES.

L'enfant qui aura eu son premier accident hémorragique à l'occasion d'une chute dans ses premiers pas, ou même d'un choc dans son berceau, cet enfant est voué à la souffrance, aux limites de ses mouvements et à la peur d'un danger permanent.

Surprotégé par ceux qui l'aiment, il va devenir ce petit maladroit sans muscles qui connaîtra malgré toutes les précautions (et souvent à cause de l'excès de ces précautions) la chute malencontreuse qui fera gonfler le genou et le tiendra douloureux pendant des jours puis immobilisé pendant des semaines ou des mois. Le choc à l'angle d'un meuble, le coup de poing d'un frère aura des conséquences dramatiques.

A tous ces avatars physiques, il va s'en ajouter d'ordre moral. A mesure que l'enfant grandit, entouré de frères et soeurs qui ont le droit de remuer sans réserve, lui, connaît tous les interdits, celui des jeux, celui de la classe. L'enfant humilié devient jaloux et difficile. Il est gâté par toute la famille qui tente ainsi de compenser (souvent maladroitement) les limites contre lesquelles se heurte sans cesse le petit malade qui devient de plus en plus capricieux et malheureux.

Puisqu'aucune école ne veut ou plutôt ne peut accepter ce garçon qui ne peut pas être bousculé à l'âge particulier de la turbulence, comment exiger de cet enfant l'effort suffisant pour commencer et poursuivre des études normales ?

A part quelques rares exceptions, dues à l'énergie de certains parents aidés le plus souvent par une situation sociale privilégiée, le voici voué aussi à l'ignorance.

A cause de cette ignorance, son drame d'enfant deviendra un drame d'homme, car généralement il survit (grâce aux progrès de

la médecine qui l'aide à surmonter ses accidents) mais il sera incapable d'accéder à une situation intellectuelle et incapable d'assurer un travail manuel trop fatigant ou trop dangereux.

Souvent diminué dans ses mouvements par des séquelles imparfaitement soignées, qui, s'ajoutant les unes aux autres après chaque accident, en font parfois un véritable infirme moteur, il reste à la charge de sa famille et risque de finir dans un triste asile.

Voilà la description de l'hémophile en 1958, description qui ne doit plus être celle de l'hémophile d'aujourd'hui et de demain. Elle fait comprendre combien le problème de la réadaptation sociale doit faire partie intégrante du traitement de l'hémophile, et combien est grande son importance. Cette réadaptation doit commencer très tôt au sein de la famille puis à l'école.

Handicapé physique, l'hémophile ne doit pas devenir un handicapé professionnel. La route qui le mène de sa naissance à l'âge adulte est semée d'embûches (accidents hémorragiques, hospitalisations nombreuses, absentéisme scolaire), il doit la parcourir avec le moins de dommages possibles, et arriver au terme de son voyage libre d'infirmité motrice majeure (on ne doit plus en voir avec un traitement médical et orthopédique correct), et avec dans ses "bagages" des connaissances générales théoriques et techniques aussi complètes que possible. Ce long et difficile chemin il ne peut le parcourir seul ; l'organisation d'un tel voyage n'est réalisable qu'à travers une étroite collaboration entre le malade ses parents, les médecins, les éducateurs, les spécialistes d'orientation professionnelle, l'assistante sociale et les organismes privés et officiels. Son insuffisance physique ne doit pas être un obstacle à son insertion dans la société, il doit pouvoir la compenser par une instruction suffisante, qui lui permettra d'exercer le métier qui lui convient en tant qu'hémophile et qui lui plaît en tant qu'individu majeur conscient de ses capacités intellectuelles.

Il faut garder à l'esprit que tous les efforts doivent tendre à rapprocher la condition de l'hémophile de celle d'un individu normal.

Intégrer les hémophiles à la vie sociale et économique des autres est le but que s'est fixé l'Association Française des Hémophiles fondée en 1955 à l'instigation de J.P. SOULIER et H. CHAIGNEAU. Cette association réunit les hémophiles, parents d'hémophiles et l'ensemble des médecins s'intéressant à l'hémophilie. Elle a créé une carte d'hémophile qui est délivrée à tous les hémophiles, par les centres aptes à tester la maladie. La carte est complétée par un carnet de santé qui relate les incidents survenus, le traitement suivi et les résultats obtenus ; sur ce carnet sont consignés l'ensemble des conseils médicaux quotidiens dont l'hémophile peut avoir besoin et l'ensemble des observations médicales concernant les différents accidents hémorragiques. Elle édite deux fois par an une revue "L'Hémophile" qui informe le malade et sa famille sur la maladie, ses manifestations, les aspects sociaux qu'elle comporte. Sa préoccupation dominante a été de faire atteindre aux jeunes hémophiles le niveau scolaire des enfants de leur âge, mais faire d'abord en sorte que ceux qui n'étaient pas en retard, ceux qui n'étaient pas handicapés soient préservés.

En 1958, à la suite d'une étroite collaboration entre la Croix-Rouge-Française et l'Association Française des Hémophiles, était créé le premier internat médico-scolaire pour hémophiles à Montain (Jura). Ce centre reçoit chaque année 60 hémophiles de 6 à 14 ans et les prépare au certificat d'étude et aux deux premières années du cycle secondaire. Depuis, la Croix Rouge Française a créé deux nouveaux internats médico-scolaires :

- Le Centre Air et Soleil à LA QUEUE LES YVELINES (Yvelines) ; cet internat reçoit chaque année une centaine d'hémophiles de 6 à 18 ans et les prépare au Certificat d'Etude et au B.E.P.C.

- Le Centre L'Espoir à SAINT-ALBAN-LEYSSE près de Chambéry (Savoie) : 40 hémophiles de 16 à 20 ans y sont hébergés et médicalement surveillés ; seul y est dispensé un enseignement de revalorisation scolaire et un enseignement complémentaire par répétiteurs, qui permet aux élèves immobilisés par les poussées hémorragiques, de ne pas perdre pied. Des cars spéciaux emmènent les internes à Chambéry où ils suivent, dans les lycées de la ville, une scolarité régulière.

La création de ces centres a permis et permet d'assurer une scolarisation convenable à ceux des hémophiles qui sont les plus défavorisés pour des raisons diverses, dont certaines bien déterminées servent de critère à l'admission des jeunes hémophiles aux centres :

- formes particulièrement graves interdisant toute scolarisation normale.
- enfants des régions rurales, habitant loin des écoles et centres hospitaliers.
- enfants nés dans des familles socialement incapables d'assurer leur sécurité et leur scolarité.
- enfants ayant un handicap scolaire important à surmonter.

Le problème de la scolarisation des hémophiles n'est pas entièrement résolu par la création des centres médico-scolaires ; en effet, 30 % seulement des hémophiles scolarisables trouvent actuellement leur indication et leur place dans les internats spécialisés.

Quelles solutions sont celles proposées aux 70 % restants ?

- L'enseignement à domicile par correspondance : il est assuré gratuitement par le Centre de Vanves mais n'existe que pour le second degré ; il n'y a pas d'enseignement par correspondance

pour le primaire. Un tel enseignement lorsqu'il est pratiqué évite aux jeunes hémophiles des déplacements souvent impossibles et les inconvénients scolaires des immobilisations prolongées.

- L'enseignement dans les cours privés :

- . ses avantages : effectifs numériques moins nombreux que dans les cours publics d'où possibilité d'une surveillance d'une vigilance et d'une facilité de rattrapage scolaire après une absence prolongée plus grande qu'à l'école publique.

- . ses inconvénients : d'ordre budgétaire, beaucoup de familles ne peuvent pas assurer les frais nécessairement engagés par cet enseignement.

- L'école des filles : à la demande de l'Association Française des Hémophiles, le Ministère de l'Education Nationale a autorisé en 1957, l'entrée des jeunes garçons hémophiles dans les écoles primaires de filles, dans le but de placer ces jeunes hémophiles dans des conditions de moindre turbulence.

Inconvénients : d'ordre psychologique. Se trouver seul garçon et de surcroît handicapé physique, au milieu d'une école de filles doit être difficilement acceptable. D'ailleurs, d'après D. ALAGILLE, aucune famille, sauf un exemple unique et transitoire, n'a utilisé cette possibilité.

- L'instituteur public à l'Hôpital : permet d'atténuer les inconvénients scolaires des hospitalisations prolongées et répétées ; cette solution est réalisée à l'Hôpital d'enfants de Bicêtre, dans le service du Professeur ALAGILLE.

- Faire admettre l'hémophile dans des centres médico-scolaires existant pour d'autres handicapés, à condition toutefois qu'il y ait possibilité d'une surveillance médicale avertie aux problèmes de l'hémophilie : nos deux malades ont été admis à la Maison de Santé Médicale "Le Joyau Cerdan" à OSSEJA (Pyrénées orientales).

Restent à résoudre les problèmes de l'orientation et de la formation professionnelles.

L'éventail des professions proposées à l'hémophile est différent chez chaque sujet suivant son niveau d'étude, la forme de son hémophilie et son coefficient d'invalidité.

Le bilan d'orientation nécessitera la collaboration étroite du médecin, du psychotechnicien, de l'orienteur, du ou des maîtres ou professeurs qui auront suivi l'enfant ; il devrait se situer à la fin de chaque enseignement : C.E.P., 3ème et B.E.P.C., fin des études secondaires.

P. IZARN a établi une liste de professions (non limitative) proposées aux hémophiles selon leurs aptitudes ; à l'ensemble des hémophiles il conseille de choisir des professions sédentaires et d'opter pour un travail salarié plutôt qu'indépendant, le risque maladie étant moins bien couvert par la Sécurité-Sociale dans le deuxième cas ; d'autre part l'hémophile indépendant aura le souci permanent de la gestion et de la bonne marche de son entreprise qu'une immobilisation prolongée risque de faire périliter.

Comment l'hémophile pourra-t-il acquérir une formation professionnelle lui permettant de choisir un métier qui lui convienne ?

- L'enseignement par correspondance ?

Il est surtout utile lorsqu'il intéresse des spécialités pour lesquelles il est entièrement théorique ou parfois théorique et pratique non manuel (Secrétariat, comptabilité).

Pour les spécialités nécessitant un enseignement pratique manuel, il permettra la préparation des concours d'entrée dans les écoles spécialisées.

D'autre part pour IZARN, cette formule de "travail solitaire" semble s'adresser plus à des adultes qu'à des adolescents

qui ont besoin du stimulant qu'est le "travail de groupe".

- Les lycées techniques où l'hémophile peut s'inscrire comme externe ou demi-pensionnaire :

Cette formule est largement pratiquée aux Etats Unis, pratiquement jamais adoptée en France en raison d'une part des modalités de transport entre le domicile de l'hémophile et l'école dont le trajet est souvent long et fatigant ; d'autre part en raison de la surcharge des classes dans l'enseignement technique et des effets psychologiques du contact permanent de jeunes en bonne santé, sur le jeune hémophile handicapé physique.

- Le centre de Saint-Alban-Leysse dont nous avons parlé précédemment.

- Les centres de réadaptation professionnelle pour tous les handicapés physiques, à condition que se trouvent à proximité une consultation pour hémophiles et un ou plusieurs médecins hématologistes compétents qui soient prêts à prendre en charge l'hémophile si un accident hémorragique survenait ; c'est le cas du centre de rééducation professionnelle de Montpellier-Celleneuve en liaison étroite avec l'Institut d'hématologie de Montpellier.

- L'organisation d'un enseignement commercial et technique dans un centre médico-scolaire pour jeunes hémophiles de 16 à 20 ans.

L'hémophile ayant acquis un métier ne risque-t-il pas au moment de l'embauche de voir sa candidature rejetée en raison de l'éventualité d'arrêts de travail par maladie ou d'un rendement insuffisant du fait du handicap moteur ?

Voyons à ce sujet ce que la législation du travail peut apporter à l'hémophile :

. L'accès aux soins : il est facilité aux hémophiles qui bénéficient par eux-mêmes ou par leur famille d'un régime

d'assurances sociales, ou à défaut d'une allocation d'aide sociale, si leurs ressources sont particulièrement peu élevées. Toutefois un certain nombre d'hémophiles ne sont ni assurés sociaux ni assistés; ils ne peuvent avoir recours qu'à une aide privée par l'intermédiaire du service social de l'Association des Hémophiles.

Le séjour dans les internats médico-scolaires est remboursé aux parents d'hémophiles, assurés sociaux à 80 % du prix de journée dans les 30 premiers jours et à 100 % au delà.

. L'accès à l'enseignement : pas de problème lorsque l'hémophile est admis dans un internat médico-scolaire ; pour les autres ?

Les parents d'enfants mineurs affectés d'une déficience physique autre que les infirmités légères ont droit en plus des prestations familiales, à une allocation supplémentaire payée par la même caisse et dite "allocation d'éducation spécialisée", accordée pour 1 an, renouvelable, à condition toutefois que la famille ne bénéficie pas déjà du remboursement des frais de séjour dans un établissement au titre de l'assurance maladie.

. L'accès aux emplois publics et privés : d'après le statut général de la fonction publique, l'hémophilie ne fait pas partie des 4 maladies qui entraînent l'impossibilité d'accès à un emploi public. Cependant chaque administration peut édicter des interdictions particulières.

C'est ainsi que l'hémophile est écarté de l'enseignement et de l'administration des postes !!!

Or les emplois offerts par l'Education Nationale ainsi qu'un grand nombre d'emplois dans les P.T.T. conviennent très bien aux hémophiles par leur caractère sédentaire, ce qui en est d'autant plus déplorable.

. Un certain nombre de dispositions législatives ont été prises en faveur de tous les handicapés physiques ; nous citerons celles qui peuvent concerner l'hémophile en tant qu'handicapé physique :

.- Tout handicapé physique peut bénéficier d'une réadaptation fonctionnelle, d'une rééducation ou d'une formation professionnelle, et a droit pendant cette période de rééducation à une aide lui assurant un minimum de ressources.

.- Il est fait obligation à chaque entreprise d'employer un pourcentage minimum de 3 % de travailleurs handicapés.

.- Des emplois à mi-temps et des emplois dits "légers" sont attribués aux travailleurs handicapés qui ne peuvent être occupés, en raison de leur état physique, soit à temps complet, soit à un rythme de travail normal.

.- Les travailleurs dont le handicap physique est tel que leur placement dans un milieu de travail normal s'avère impossible, peuvent être admis dans des "ateliers protégés".

.- En outre, des ateliers appelés "centres de distribution de travail à domicile" peuvent procurer aux travailleurs handicapés des travaux à effectuer à domicile.

.- La loi fixe les conditions de rémunération des bénéficiaires de ces dispositions.

Cette protection sociale que la législation du travail accorde aux personnes hémophiles est davantage assurée par l'utilisation des cadres législatifs qui touchent tous les handicapés physiques, que par des mesures spécifiques destinées aux hémophiles.

VI - DISCUSSION

A partir des observations des deux jeunes frères hémophiles que nous avons suivis à la fois dans le service de Pédiatrie du Professeur BLANCHER et dans le service de Rééducation du Docteur SEGUY, au Centre Hospitalier Intercommunal de POISSY, nous avons étudié à travers la littérature les différents aspects du diagnostic et du traitement des arthropathies hémophiliques, ainsi que les aspects non moins importants de la réinsertion sociale des hémophiles.

En ce qui concerne les données radiologiques, l'avis des auteurs est à peu près unanime pour reconnaître 4 stades évolutifs aux arthropathies hémophiliques.

En ce qui concerne le traitement par contre les avis sont très partagés. Pour certains il faut traiter systématiquement par une thérapeutique transfusionnelle (plasma, fractions, cryoprécipités) toute hémarthrose aigue; pour d'autres une telle attitude est contre indiquée en raison du risque d'apparition d'anti-coagulants circulants ; d'autres enfin utilisent la thérapeutique transfusionnelle à titre préventif à raison de 2 injections par mois. D'autre part nous avons été étonné par le peu d'intérêt que semblent porter les auteurs au traitement de la douleur alors que celle-ci est atroce, qu'elle fait partie intégrante du malade, que tout au long de son existence l'hémophile vivra dans la crainte de la voir apparaître.

En ce qui concerne les séquelles articulaires les auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'elles ne devraient plus se voir avec un traitement correct, basé sur une rééducation précoce et bien conduite.

Dans ce sens nous recommandons tout particulièrement aux médecins et kinésithérapeutes qui auront à s'occuper d'hémophiles

l'excellent ouvrage de J. BOUZOLS et H. CHAIGNEAU : L'Auto-Rééducation, édité par l'Association Française des Hémophiles.

Le rôle des médecins vis à vis de l'hémophile ne doit pas se limiter au traitement d'une poussée d'hémarthrose ou d'une hémorragie autre, il doit contribuer dans une large part à aider l'hémophile à se faire une place dans la société. C'est la raison d'être même des associations d'hémophiles où les médecins ont un rôle important à jouer comme conseillers médicaux ; le rôle des associations d'hémophiles est également de faire disparaître le handicap ou de le compenser. "Beaucoup de nos actions sont et seront de plus en plus inspirées par cette préoccupation.

Ainsi :

- L'organisation des soins d'urgence qui permettent d'éviter l'aggravation des accidents hémophiliques.

- l'extension du domaine de l'orthopédie et de la rééducation qui font que les hémophiles ne deviennent plus des infirmes.

- la disparition des retards scolaires par un enseignement spécialisé ouvert à tous les hémophiles.

- le haut niveau de scolarisation donné au plus grand nombre d'hémophiles qui en ont les capacités intellectuelles.

- La recherche et la sélection de métiers adaptés à leurs moyens physiques et ayant un avenir économique contrôlé.

Si l'action concertée de tous permet d'offrir aux hémophiles l'ensemble de ces services, il n'y aura guère de difficultés pour les hémophiles à trouver un emploi et à le conserver". (H. CHAIGNEAU)

VII - C O N C L U S I O N S

- 1 - Les arthropathies hémophiliques ne devraient plus se voir grâce au traitement précoce des hémarthroses, à la rééducation efficace mise en route le plus tôt possible et à la prévention systématique des rechutes.

- 2 - La synovectomie nous semble le traitement de choix dans la prévention des rechutes d'hémarthroses, malgré les problèmes que peut poser une intervention chirurgicale chez l'hémophile. Ces problèmes sont mieux surmontés actuellement grâce aux progrès de la thérapeutique.

- 3 - La condition de l'hémophile doit se rapprocher le plus possible de celle d'un individu normal, grâce à une étroite collaboration entre le malade, ses parents, les médecins, les éducateurs, les spécialistes d'orientation professionnelle, le service social et les organismes privés et officiels. Il faut souligner à ce point de vue l'importance des associations d'hémophiles.

- § - § -

VIII - BIBLIOGRAPHIE

1 - ABEIL, J.M. ; BAILEY, R.W.

Pseudo-tumeur hémophilique. Deux cas dans une fratrie.
Arch. Surg. oct.1960, 81, n° 4, 569-581.

2 - AHLBERG, A.

Hémophilie en Suède. VII. Incidence, traitement et prophylaxie
de l'arthropathie et autres manifestations musculo-osseuses
de l'hémophilie A et B.
Acta orthop. Scand. 1965, Suppl. 77, 7-132.

3 - AHLBERG, A.

Chirurgie orthopédique dans les maladies hémorragiques.
Bibl. Haemat. (Suppl. Acta. Haemat.) 1970, n°34, 170-176.

4 - AHLBERG, A. ; NILSSON, I.H. ; BAUER, F.Ch.

Utilisation d'un facteur anti-hémophile (fraction plasmatique I-O)
pendant la correction des déformations du genou dans l'hémophilie.
Rapport de 3 cas dont une ostéotomie.
J. Bone Joint Surg. mars 1965, 47-A, n° 2, 323-332.

5 - ALAGILLE, D.

L'hémophilie.
Cahiers Baillière. 1970.

6 - ALAGILLE, D. ; QUENEAU, P. ; HANTRAYE, M.

Aspect radiologique des arthrites hémophiliques.
Ann. Radiol. 1961, 4, n° 8, 749-758.

7 - ALI, A.N. ; et coll.

Hémorragie articulaire dans l'hémophilie. A-t-on plein avantage
avec la plasmathérapie ?
Brit. Med. J. 30 sept.1967, 3, n° 5569.

8 - ASTRUP, T. ; SJOLIN, K.E.

Thromboplastic and fibrinolytic activity of human synovial
membrane and fibrous capsular tissue.
Proc. soc. exp. Biol. 97, 852, 1958.

9 - AUGUSTIN, C.A. ; VIOREL, I.

Aspects de la récupération dans le processus articulaire chez
les hémophiles.
J. Kinésithér. juil. août 1968, 16, n° 162.

10 - BELLINGHAN, A. ; FLETCHER, D. ; KIRWAN, E. ; PRANKERD, T.A.J.

Arthroplastie de la hanche chez un hémophile et traitement prophylactique consécutif par les cryoprécipités.

11 - BELLION, B. ; BIANCO, S. ; CROLLE, G. ; PERACINO, E.

Le tableau radiologique de l'arthropathie hémophile.
Minerva Med. 27 oct.1961, 52, n° 86, 3710-3720.

12 - BLATTNER, R.J.

Emploi de la hyaluronidase dans le traitement de l'hémarthrose hémophilique.

J. Ped. mars 1953, 42, n° 3, 392-393.

13 - BLOIS, R.

De la radiographie des arthropathies hémophiliques.
Thèse Paris 1957.

14 - BOLDERO, Y.L. ; KEMP, H.S.

Les modifications précoces des os et des articulations dans l'hémophilie et les dyscrasies osseuses similaires.
Brit. J. Radiol. Mars 1966, 39, n° 459, 172-180

15 - BOURDON, R. ; BERNARD, J. ; CAEN, J. ; BARD, M. ; PATRUX, C.

Données évolutives des lésions ostéo-articulaires radiologiques de l'hémophilie.
Sem. Hôp. Paris 20 déc.1963, 39, n° 57/8.

16 - BOUZOLS, J. ; CHAIGNEAU, H.

L'auto-rééducation.

Edit. Association Française des Hémophiles.

17 - BRISSAC, E. de.

Les travailleurs de la survie.

Le Monde, 31 juil, 1er Août, 2 août 1966.

18 - BUACHIDZE, O.S.

Les Arthroses et les contractures des articulations chez les hémophiles ; leur traitement.
Khirourguia (Moscou) Mai 1961, n° 5, 64-70.

19 - BUCHNER, H. ; SAILER, S.

L'hémophilie et son traitement avec considération particulière des modifications ostéo-articulaires.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 1960, 293, n° 5, 588-601.

20 - CAEN, J. ; MALLET, R. ; BONNENFANT, F. ; BOUCHARD, R. ; BERNARD, J.

Hémophilie A sporadique avec état réfractaire transitoire
Arch. Franc. Pédiatr. 1960, 17, n° 1, 89-95.

- 21 - CAEN, J. ; SULTAN, Y.
Les manifestations articulaires de l'hémophilie.
Entretiens de Bichat (Médecine) 1967, 323-326.
- 22 - CAFFEY, J.
Infantile cortical hyperostosis
Journal Pediatrics 1936, 26-237, 559.
- 23 - CAFFEY, J. ; SCHLESSINGER, E.R.
Quelques effets de l'hémophilie sur le squelette en cours
de croissance.
J. Pediatrics, 1940, 16, n° 5, 549
- 24 - CHAPCHAL, G.
Traitement conservateur des contractures articulaires
chez l'hémophile.
Schweiz. Med. Wschr. 17 juin 1967, 97, n° 24, 788-790.
- 25 - CHIGOT, P.L. ; GINESTE.
Les incidences orthopédiques de l'hémophilie.
Lyon Chir. Av.1954, 49, n° 3, 313-321.
- 26 - CLEGG, S.
Les transformations osseuses et articulaires de l'hémophilie
Relation de cas pseudo-tumeurs hémophiliques.
J. Bone Joint Surg. Juil.1948, 30.A, n° 3, 589-600
- 27 - COSMA, A. ; IONESCU, V.
Aspects du traitement non spécifique chez les hémophiles
(orthopédic).
Bibl. Haemat.(Suppl. Acta. Haemat.) 1970, n° 34, 177-181
- 28 - CHOIZAT, P. ; REVOL, L. ; FAVRE-GILLY, J. ; THOUVEREZ, J.P. ;
et BELLEVILLE, J.
Hémophilie.
E.M.C. sang (2) 020 A 10.
- 29 - CAUCK, H.V. ; BONI, V.
Traitement des problèmes orthopédiques chez les hémophiles.
Brit. J. Surg. Juil.1960, 48, n° 207, 8-15.
- 30 - D'ALO, R. ; POZZI, L.
Arthropathie hémophilique
Minerva Med. 28 mars 1961, 52, n° 25, 1104-1108.
- 31 - DEGOLDENBERG, D.S.
Aspects radiologiques de l'hémophilie.
Rev. argent. Radiol. Janv. Avr. 1969, 32, n° 1, 85-91.

32 - DELBARRE, F.

Les ostéo-arthropathies hémophiliques.
Entretiens de Bichat (Médecine) 1956, 251-258.

33 - DE PALMA, A.F. ; COTLER, J. M.

L'arthropathie hémophilique.
Arch. Surg. Fév. 1956, 72, n° 2, 247-250.

34 - DESHAYES, P.

Les hémarthroses des coagulopathies.
Gaz. Med. Franco. 25 oct. 1967, 74, n° 26.

35 - DORMANDY, K.M. ; HADGWICK, J.C.A.

Traitement des hémarthroses aiguës et des hémorragies musculaires.
Bibl. Haemat. (Suppl. Acta. Haemat.) 1970; n° 34, 164-169.

36 - DUBOST, J. ; DUBOST, E. ; PICARD, J.M. ; VOUTE, P.

Ostéo-arthropathie hémophilique.
J. Radiol. Electrol. nov. 1961, 42, n° II, 667-669.

37 - DUBOST, J. ; DUBOST, E. ; PICARD, J.M. ; VOUTE, P.

Ostéo-arthropathie hémophilique.
J. Radiol. Electrol. mars-avr. 1962, 43, n° 3-4, 194

38 - D..., ph.

Traitement des arthropathies hémophiliques par injections intra-articulaires de thrombine.
Presse Med. 11 juin 1952, 60, n° 40, 869.

39 - EGEBERG, O. ; BORCHGREVINK, C.F. ; HYORT, P.F.

L'emploi de globuline anti-hémophilique en chirurgie :
désarticulation de la hanche chez un hémophile.
Acta med. Scand. 31 août 1960, 167, n° 6, 415-419.

40 - ESPINOS, D. ; SEGOVIA, J.M. ; GILSANZ, V.

Arthropathies hémophiliques.
Rev. clin. espan. 15 août 1962, 86, n° 3, 171-178

41 - FAVRE-GILLY, J. ; JOUVET, P. ; BETUEL, H. ; VIBET.

Les données de la radiologie dans les séquelles des hémarthroses du genou chez l'hémophile. Etude systématique de 86 genoux d'hémophiles.
Rapp. et comm. du III° Congrès National de Transf. Sang. juin 1960. Lyon Bascou édit.

42 - FAVRE-GILLY, J. ; SAINT-PAUL, E.

Traitement orthopédique et rééducation fonctionnelle de l'hémophilie.

Réadaptation, fev.1969, n° 157.

43 - FIEHRER, A.

Des arthropathies hémophiliques.

J. Med. chir. part. oct.1958, 129, n°25, 1155-1168.

44 - FLORENT, J.

Possibilités actuelles du traitement orthopédique des arthrites hémophiliques.

Gaz.Med. France. 25 oct.1967, 74, n°26, 4791-4808.

45 - FONIO, A.

Le traitement de l'hématome et de l'hémarthrose hémophiles à l'aide de l'irradiation par les rayons courts.

Schweiz,Med. Wschr. 11 avr.1953, 83, n°15, 353-354

46 - FRANCE, W.G. ; WOLF, P.

Traitement et prévention de l'arthropathie chronique hémorragique et des contractures dans l'hémophilie.

J. Bone Joint Surg. Mai 1965, 47-B, n° 2, 247-255.

47 - GARIN, N.G. ; SCHABALIN, N.P.

Intervention pour ankylose du coude due à une calcification d'un hématome chez un hémophile.

Khirurgia (Moscou) 1961, n° 9, 78-80.

48 - GEISER, M.

Problèmes orthopédiques chez l'hémophile.

Med. et Hyg. 5 janv.1966, 24, n° 715, 5-6.

49 - GERMAIN, D.

Les hémarthroses hémophiliques.

Med. inf. mars 1962, 69, n° 3, 171-179.

50 - GESCHICKTER, C.F. ; COPELAND, M.

Tumores' des' huesos.

Barrenechea. 1953. Buenos-Aires.

51 - GIRARDET, P.

Epreuves de diagnostic et essai de traitement chez un hémophile sporadique avec hémarthroses multiples.

Ann. Paed. avr.1948, 170, n° 4, 169-188.

52 - GIRAUD, G. ; CAZAL, P. ; LATOUR, H. ; LEVY, A.

Heureux effets des injections intra-articulaires de solution de thrombine après lavage de l'article hémophilique.

Montpellier Med. Mars avr.1952, 95, n° 2

53 - GIRAUD, G. ; LATOUR, H. ; LEVY, A.

Arthropathies hémophiliques ; heureux effets du lavage
par les solutions de thrombine.
Sang 1951, 22, n° 2, 132-136.

54 - GUERIN, R.

Arthropathies hémophiliques.
J. Med. Bordeaux juin 1946, n° 11-12

55 - GUILLEMINET, M.

Sur les incidents orthopédiques de l'hémophilie.
Lyon chir. avr.1954, 49, n° 3, 336-337.

56 - HONIG, G.R. ; et coll.

Administration de dose unique de A.H.F. (facteur VIII)
concentré dans le traitement des hémarthroses dans
l'hémophilie.
Pediatrics. Janv.1969, 43, n° 1, 26-33.

57 - IKKALA, E.

Haemophilia, a study of its laboratory, clinical, genetic
and social aspects based on known haemophiliacs in Finland.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12, Supp.45, 1960.

58 - INK, J. ; DE BONIS, J.L. ; SIVORI, A.

Hémophilie. Au sujet d'un faux rhumatisme hémorragique.
Prensa Med. Argent. 17 dec.1954, n°51, 3716-3719.

59 - IZARN, P.

Difficultés de la formation professionnelle des jeunes
hémophiles.
Réadaptation, 1964, n° 108, 21.

60 - JACCOTTET.

Hémarthroses chez un hémophile sporadique.
Ann. Paed. Dec.1946, 167, n° 6.

61 - JOHN MOSELEY, M.D.

Bone changes in hematologic disorders
Associated Attending Radiologist The Mount Sinai Hospital 1963.

62 - JOHNSON, J.B. ; DAVIS, T.W. ; BULLOCK, W.H.

Modifications ostéo-articulaires dans l'hémophilie. Une
étude longtemps poursuivie chez douze nègres.
Radiology juil.1954, 63, n° 1, 64-71.

63 - JONES, E.W.

Complications ostéo-musculaires au cours de l'hémophilie.
California Med. Avr.1958, 88, n° 4, 316-319

64 - JORDAN, H.

Hemophilia arthropathies , the principe and practice of
orthopedic treatment.

Honographie Springfield, Thomas Ed. 1958.

65 - JORDAN, H.

Aspects orthopédiques de l'hémophilie.

Acta. orthop. Belg. Juil.Août 1965, 31, n° 4, 640-647.

66 - JORDAN, H.

Orthopédie et autres aspects chirurgicaux de l'hémophilie.

Bibl. Haemat. (suppl. Acta. Haemat.) 1970, n°34, 159-161.

67 - KEINERT, K.

Usure osseuse étendue de la fosse iliaque dans l'hémophilie.

Fortschr. Geb. Röntgeustr. Mars 1967, 106, n° 3, 472-473.

68 - KERR, C.B.

Traitement par aspiration des hémarthroses aïgues

10è Congrès internat. Soc. Transf. Sang.

In Bibl. Haemat.(suppl. Acta. Haemat.) 1965, 23, n° 5, 1319-1320.

69 - KISKER, C.T. ; BURKE, C.

L'emploi des stéroïdes dans le traitement de l'hémarthrose aïgue
chez les hémophiles.

New England J.Med. ignars 1970, 282, n° 12, 639-642.

70 - KNIGHT, R.A. ; SMITH, H.

Affections hémophiliques des articulations.

Lewis Pract. Surg. 1954, 2, chap.2, 151-152.

71 - KRAUER ; MAYER, B. ; KAUFMANN, H.J.

Modifications articulaires précoces dans l'hémophilie.

Schweiz Med. Wschr. 4 mars 1967, 97, n° 9, 284-287.

72 - KUZMIN, D.S. ; TIKHOMIROVA, T.I.

Dépistage radiologique des hémorragies de l'hémophilie
(intra-osseuses).

Vestnik Rentgen Radiol. (Moscou) 1967, n°3, 44-49.

73 - LAIZET, C.

Place de la radiothérapie dans le traitement des hémarthroses
chez l'hémophile.

Thèse Paris 1967.

74 - LAMY, M.

L'aspect radiologique des ostéo-arthropathies hémophiliques

B.M. Soc. Med. Hôp. Paris n° 3-4, mars 1942

- 75 - LANDRECK, G. ; KORME, A.
Arthropathie hémophilique du genou. Contribution au traitement des hémorragies du genou et de leurs conséquences.
Mschr. Kinderh. Fev.1970, 118, n° 2, 29-41.
- 76 - LAYANI, F. ; MAY, V. ; PELISSON, J. ; PAQUET, J.
Arthropathies hémophiliques.
Rev. Rhumat. Août 1959, n° 8, 463-472.
- 77 - LAYANI, F. ; MAY, V. ; PAQUET, J. ; PELISSON, J.
Les ostéo-arthropathies hémophiliques ; à propos de six cas.
Sem. Hôp. Paris 22 dec.1959, 35, n° 58/8, 3435-3449.
- 78 - LOVISATO, L. ; MANFREDI, F.
Un cas d'arthropathie hémophilique.
Minerva Med. 12 sept.1961, 52, N° 73.
- 79 - LUCHERINI, T. ; NATALE, P.
La cortisone et l'hémocoagulation dans l'arthropathie hémophilique.
Minerva Med. 29 oct.1952, 43, n° 87.
- 80 - MAC AUSLAND, W.R. ; GARTLAND, J.J.
Traitement de l'hémarthrose hémophilique aigue : emploi de la hyéluronidase.
New England J. Med. 13 nov.1952, 247, n°20, 755-758.
- 81 - MAXWELL, M. ; WINTROBE, M.D.
Hematologia clinica.
- 82 - MEJIA, A.R. ; PAVLOVSKY, A. ; DETEZANOS PINTO, M. ; FERREIRA, L.M.
Chirurgie orthopedique dans l'hémophilie.
Pren. Med. Argent. 9 oct.1970, 57, n° 32, 1523-1526.
- 83 - MIDDLEMISS, J.M.
Haemophilia and Christmas disease.
Clin. Radiol. 11 : 40, 1960.
- 84 - MOSELEY, J.F.
Aspects des variations osseuses dans l'hémophilie classique et "Christmas disease".
J.Mount Sinai Hosp. Janv. Fev.1962, 29, n° 1, 5-37.
- 85 - NEUMANN, H.D. ; VOSS, D. ; SCHNEIDER, W. ; GOEBEL, W.
Ostéotomie suscondylienne du fémur dans l'hémophilie A.
Zschr. Orthop. Nov.1965, 100, n° 4.

- 86 - NOVIKODA, E.Z. ; GARIN, N.D.
Radiothérapie de l'ostéoarthrose hémophilique.
Kirourguia (Moscou) 1963, n° 5, 87-92
- 87 - PATRUX, Cl.
Contribution à l'étude radiologique des manifestations articulaires de l'hémophilie.
Mémoire pour le C.E.S. d'Electro-radiologie, Paris 1962.
- 88 - PEDROPONS, A. ; FARRERAS VALENTI, P.A.V.
Domarus 1967 : Medicina Interna, 7è édition.
- 89 - PENKOV, L.K.
Diagnostic des modifications de la rotule dans l'ostéoarthrose hémophilique.
Vestnik Rentgen Radiol. (Moscou) 1967, n° 3, 50-54.
- 90 - PERUGIA, L. ; ROMANINI, L.
Aspects orthopédiques de l'hémophilie.
Minerva Ped. 3 nov.1967, 19, n° 44, 1959-1962.
- 91 - QUICK, A.J.
Sporadic hémophilia
Arch. Int. Med. 106, 335, 1960
- 92 - REBOUL, J. ; DELORME, G. ; BOUYSSOU, P. ; PENE, J.A.
Radiodiagnostic ostéoarticulaire dans l'hémophilie.
J. Med. Bordeaux Mars 1955, 132, n° 3, 293-301.
- 93 - RENIER, J.C.
Arthropathie hémophilique.
Rev. Rhumat. Janv.1956, 23, n° 1, 53-57.
- 94 - RICCIARDI, L.
Contribution à l'étude de l'arthropathie hémophilique.
Minerva Ped. orthop. 29 dec.1955, 7, n° 51-52, 1668-1680.
- 95 - ROMAGNY, G. ; CAJGFINGER, H. ; LOIRE, R.
Les ostéoarthropathies hémophiliques chez l'enfant.
Documents iconographiques. (A propos de 3 observations personnelles).
Pédiatrie 1963, 18, n° 7, 793-809
- 96 - SAINT-PAUL, E.
Contribution à l'étude des arthropathies du genou chez l'hémophile. A propos de 100 observations.
Lyon Med. 25 nov.1962, n° 47, 1102
Thèse Lyon 0962.

97 - SANFORD, H.N.

The diagnosis and treatment of hemophilia and hemophilia like conditions.

Int. Rec. Med. 173 : 51, 1960

98 - SCHAAP, W.J.

La ponction précoce de l'articulation dans l'hémophilie
J.A.M.A. 11 fév.1961, 175, n° 6.

99 - SCHRODER, G.

Contribution au diagnostic différentiel des affections articulaires hémophiles chez l'enfant.

Mshr. Kinderh. Nov.1955, 103, n° 11, 480-482.

100 - SERRE, H. ; IZARN, P. ; SIMON, L. ; ROQUES, J.M.

Les atteintes de la hanche au cours de l'hémophilie.
Marseille Med. 1969, 106, n° 6, 483-493.

101 - SHEVCHENKO, V.I. ; SUKOVEEVA, E.Ya.

Altérations des articulations et des os dans différentes formes d'hémophilie.

Klinitcheskaja Med. (Moscou) 1964, n° 4, 109-113.

102 - SMYTH, C.J. ; et coll.

L'arthrite hémophilique (Rhumatisme et arthrite XIII^e étude).
Ann. of Int. Med. 30 dec.1960, 53, n° 7, 167-168.

103 - SMYTH, C.J. ; et coll.

Arthrite hémophilique.

Rhenm. Arthr. (suppl. Ann. of Int. Med.) Mai 1962, 56,n°5,87-88.

104 - SMYTH, C.J. ; et coll.

Arthrite hémophile.

Ann. of Int. Med. Nov.1963, 59, n° 5, suppl.4, 65.

105 - STEFANINI, M. ; BODERICK, Th. F. ; GOBBI, F. ; WHITE.

Une technique d'orthopédie correctrice chez un enfant présentant une hémophilie aïgue.

Lancet 16 mai 1959, 1, n° 7081, 1016-1019.

106 - STERNDAL, E.

Hémarthrose et hémophilie.

Proc. Roy. Soc. Med. janv.1967, 60, n° 1, 37-38.

107 - STIRIS, G.

Les altérations ostéoarticulaires chez les hémophiles.

Acta Radiol. av.1958, 49, n° 4, 269-275.

- IO8 - STORTI, E. ; TRALDI, A. ; TOSATTI, E. ; DAVOLI, P.G.
 Synovectomie, un nouvel abord pour l'arthropathie hémophilique.
 Acta Haemat. 1969, 41, n° 4, 193-205
- IO9 - STORTI, E. ; TRALDI, A. ; TOSATTI, E. ; DAVOLI, P.G.
 La synovectomie dans l'hémophilie. Nouvelle orientation thérapeutique et schéma efficace d'hémostase.
 Gaz. Sanit. 1970, 19, n° 2, 61-68.
- II0 - SVOBODA, H.
 Ankylose extra articulaire des 2 hanches chez un hémophile.
 Zbl. chir. 25 mai 1957, 82, n° 21, 873-874.
- III - SVOBODA, H. ; MALY, VP.
 Les altérations articulaires dans l'hémophilie. Images radiologiques, tomographiques et agrandies directement.
 J. Radiol. Electrol. Oct. 1958, 39, n°9-10, 610-617.
- II2 - SWANTON, M.C.
 Haemophilia arthropathy in dogs.
 Lab. Invest. 1959, 8, 1269.
- II3 - TENGBERG, J.E. ; RANGREN, O. ; PLENGIER, L.
 L'arthropathie hémophilique.
 Acta Rheumat. Scand. 1960, 6, n° 2, 135-143.
- II4 - TRUETA, J.
 Conduite à tenir sur le plan orthopédique dans l'hémophilie
 Proc. Roy. Soc. Med. Dec. 1962, 55, n° 12, 1058-1059.
- II5 - VANCREVELD, S.
 Prophylaxie des hémorragies articulaires dans l'hémophilie.
 Acta Haemat. 1969, 41, n° 4, 206-214.
- II6 - VAN CREVELD, S. ; et coll.
 Dégénérescence articulaire chez l'hémophile traité par des méthodes modernes.
 J. Bone Joint Surg. Mai 1971, 53-B, n° 2, 296-302.
- II7 - VAN DENDORP, F. ; DUBOIS, R. ; MARGERIN, M.
 Aspects radiologiques des arthrites hémophiliques.
 J. Radiol. Electrol. juin-juillet 1962, 43, n° 6-7, 422-426.
- II8 - VARELA, M.
 Enfermedades de la Sangre.

I19 - WEBB, J.B. ; DIXON, A. St J.

Haemophilia and haemophilic arthropathy, an historical review and a clinical study of 42 cases.
Ann. Rhum. Dis. 19 : 143, 1960.

I20 - WEIL, P.E.

Les arthropathies hémophiliques, le rhumatisme hémétique
Bull. Soc. Med. Hôp. 6 nov.1931.

I21 - WINSTON, M.F.

Arthropathies hémophiliques de la hanche.
J. Bone Joint Surg. Août 1952, 34, n° 3, 412-420.

I22 - WOLF, P.

Prévention et traitement des déformations articulaires dans l'hémophilie. Xè Congrès internat. Soc. Transf. Sang.
Bibl. Haemat. (suppl. Acta Haemat.) 1965, 23, n° 5, 1317.

I23 - WOOD, K. ; OMER, A. ; SHAW, M.T.

Arthropathie hémophile. Etude corrélative radiologique et clinique.
Brit. J. Radiol. Juil.1969, 42, n° 499, 498-505.

I24 - X.....

Traitement des hémarthroses du genou chez les hémophiles.
Presse Med. 28 août-4 sept.1965, 73, n° 36, 2063.

I25 - X.....

Traitement de l'hémarthrose des hémophiles.
Lancet 27 juin 1970 n° 7661.

I26 - YASINOVSKY, M.A. ; BARKAGAN, Z.S. ; SUKHOVEEVA, E.Y.

Aspects principaux du traitement conservateurs des affections hémophiliques des articulations.
Ter. Arkh. 1971, 43, n° 3, 76-83.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur G. BLANCHER

Vu, le Doyen de la Faculté
Paris-Ouest :

Professeur A. GROSSIORD

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

